

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04, A61K31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725, A61P7/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D275/02, 277/34-277/60, 417/12, 417/14, 513/04, A61K31/425-31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725, A61P7/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 389699, A1 (PFIZER INC.), 03 October, 1990 (03.10.90), Claims; example	1-8, 10, 12-23, 25
A	& WO, 89/08652, A & AU, 8931077, A & DK, 8901087, A & PT, 89922, A & JP, 1-299289, A & ZA, 9004413, A & FI, 9004413, A & NO, 9003863, A & IL, 89481, A & US, 5330998, A	9, 24
X	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims; example	1-8, 10, 12, 13, 15-18, 21-23, 25
A	& AU, 9722313, A	9, 14, 19, 20, 24
X	EP, 848004, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 17 June, 1998 (17.06.98), Claims; example	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25
A	& WO, 97/05135, A1 & AU, 9665308, A & CN, 1197458, A & BR, 9609744, A	2, 8-10, 13, 14, 19, 20, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 October, 2000 (04.10.00)

Date of mailing of the international search report  
17 October, 2000 (17.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

10/04/8, 008



10/048,008 INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& US, 5955616, A & MX, 9800804, A & KR, 99036041, A	
X	WO, 98/33797, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 August, 1998 (06.08.98),	1,2,4-7,12, 15-18,21,22,25
A	Claims; example & AU, 9855775, A & NO, 9903706, A & EP, 976748, A1 & BR, 9807132, A & CN, 1251587, A	3,8-10,13, 14,19,20,23
X	HULIN, B. et al. Novel Thiazolidine-2,4-diones as Potent Euglycemic Agents. J. Med. Chem. 25, 1992, 1853-1864	1,2,4-8,10, 12,15-18, 21-23,25
A		3,9,13,14, 19,20
X	JP, 7-173143, A (Wakamoto Pharmaceuticals Co., Ltd.), 11 July, 1995 (11.07.95),	1,4-8,10
A	Claims (Family: none)	2,3,9,12-23,25
X	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97),	1,4-6,8,10 2,3,7,9,
A	Claims (Family: none)	12-23,25
X	JP, 4-99770, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 31 March, 1992 (31.03.92),	1,5-8,10
A	Claims; example (Family: none)	2-4,9,12-23,25
X	EBISAWA, M. et al. NOVEL THIAZOLODINEDIONE DERIVATIVES WITH RETINOID SYNERGISTIC ACTIVITY. Biol. Pharm. Bull. 21(5), 1998, 547-549	1,4-8,10 2,3,9,12-23,25
A	JP, 11-1477, A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 06 January, 1999 (06.01.99) (Family: none)	1-10,12-23,25
A	SUGIMOTO, H. et al., "Metabolic Changes of Prostaglandins in Diabetic Rats and Restoration by Insulin Therapy", Fukuoka Acta Med. 73(2), 1982, pp.76-83	1-10,12-23,25
A	EP, 837052, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 April, 1998 (22.04.98), Claims; Table 1a & WO, 97/00853, A1 & AU, 9661370, A & NO, 9705994, A & NZ, 310559, A & CN, 119315, A & BR, 9608498, A & KR, 99028261, A	1-23,25
PX	SENO, K. et al., "Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A <sub>2</sub> ", J. Med. Chem. 43(6), 2000, pp.1041-1044	1,2,4-7,12,15- 18,21,22,25



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11,26  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 11 and 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).
2. ☒ Claims Nos.: 1-10,12-25  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(see extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet

Concerning the inventions of claims 1 to 10 and 12 to 25, the chemical structure common to the compounds of the general formula (I) contained as the active ingredient is a moiety composed of ring A<sup>1</sup>, substituent methylene on the ring, and substituent Z<sup>1</sup> on the methylene.

As described above, ring A<sup>1</sup> is a determinant important to the common moiety. However, the description does not contain any specific disclosure on compounds wherein ring A<sup>1</sup> is 5-isothiazolyl, and it is non-obvious to a person skilled in the art that the ring structures defined as to A<sup>1</sup> have common pharmacological properties. Thus, the inventions are remarkably unclear in this respect, so that such compounds are not considered as being subject matters of this International Search.





PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 51-06025W0	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO0/04909	国際出願日 (日.月.年) 24.07.00	優先日 (日.月.年) 26.07.99	
出願人(氏名又は名称) 塩 野 義 製 薬 株 式 会 社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 6 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。







(第 I 欄の 2. について)

請求の範囲 1 ないし 10 並びに 12 ないし 25 に係る発明では、有効成分である一般式 (I) で表される化合物について、その化学構造に共通な部分とは、環 A'、該環に置換するメチレン基、そして該基に置換する置換基 Z' の部分にあるものと認められる。

このように、環 A' の構造が共通な部分を決定する重要な要素であるにも関わらず、環 A' が 5-イソチアゾリル基であるものに関しては明細書では具体的に開示されておらず、また当業者にとって A' を構成しうる環構造が共通の薬理学的性質を有することが自明であるものとも認められないので、かかる部分について著しく不明確であり、国際調査の対象とすることができない。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04,  
A61K31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725,  
A61P7/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D275/02, 277/34-277/60, , 417/12, 417/14, 513/04,  
A61K31/425-31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725,  
A61P7/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN),  
BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 3 8 9 6 9 9, A 1 (PFIZER INC.), 3. 10月. 1990 (03. 10. 90), 特許請求の範囲, 実施例, & WO, 89/08652, A, & AU, 8931077, A, A & DK, 8901087, A, & PT, 89922, A, & JP, 1-299289, A, & ZA, 9004413, A, & FI, 9004413, A, & NO, 9003863, A, & IL, 89481, A, & US, 5330998, A	1-8, 10, 12-23, 25  9, 24

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 10. 00

国際調査報告の発送日

17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子 印

4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3450





C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97), 特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	1-8, 10, 12, 13, 15-18, 21-23, 25
A		9, 14, 19, 20, 24
X	EP, 848004, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 17. 6月. 1998 (17. 06. 98), 特許請求の範囲, 実施例, & WO, 97/05135, A1, & AU, 9665308, A, & CN, 1197458, A, & BR, 9609744, A, & US, 5955616, A, & MX, 9800804, A, & KR, 99036041, A	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25
A		2, 8-10, 13, 14, 19, 20, 23
X	WO, 98/33797, A1 (塩野義製薬株式会社), 6. 8月. 1998 (06. 08. 98), 特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9855775, A, & NO, 9903706, A, & EP, 976748, A1, & BR, 9807132, A & CN, 1251587, A	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25
A		3, 8-10, 13, 14, 19, 20, 23
X	HULIN, B. <i>et al.</i> Novel Thiazolidine-2,4-diones as Potent Euglycemic Agents. J. Med. Chem. 25, 1992, 1853-1864	1, 2, 4-8, 10, 12, 15-18, 21-23, 25
A		3, 9, 13, 14, 19, 20
X	JP, 7-173143, A (わかもと製薬株式会社), 11. 7月. 1995 (11. 07. 95), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 4-8, 10
A		2, 3, 9, 12-23, 25
X	JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社), 25. 11月. 1997 (25. 11. 97), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 4-6, 8, 10 2, 3, 7, 9, 12-23, 25
A		
X	JP, 4-99770, A (日清製粉株式会社), 31. 3月. 1992 (31. 03. 92), 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 5-8, 10 2-4, 9, 12-23, 25
A		
X	EBISAWA, M. <i>et al.</i> NOVEL THIAZOLODINEDIONE DERIVATIVES WITH RETINOID SYNERGISTIC ACTIVITY. Biol. Pharm. Bull. 21(5), 1998, 547-549	1, 4-8, 10 2, 3, 9, 12-23, 25
A		
A	JP, 11-1477, A (北陸製薬株式会社), 6. 1月. 1999 (06. 01. 99) (ファミリーなし)	1-10, 12-23, 25



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SUGIMOTO, H. <i>et al.</i> Metabolic Changes of Prostaglandins in Diabetic Rats and Restoration by Insulin Therapy. Fukuoka Acta Med. 73(2), 1982, 76-83	1-10, 12-23, 25
A	EP, 837052, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22. 4月. 1998 (22. 04. 98), 特許請求の範囲, Table 1a, & WO, 97/00853, A1, & AU, 9661370, A, & NO, 9705994, A, & NZ, 310559, A, & CN, 1193315, A, & BR, 9608498, A, & KR, 99028261, A	1-23, 25
P X	SENO, K. <i>et al.</i> Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A <sub>2</sub> . J. Med. Chem. 43(6), 2000, 1041-1044	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25



11T

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

10/048008

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51-06025WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04909	International filing date (day/month/year) 24 July 2000 (24.07.00)	Priority date (day/month/year) 26 July 1999 (26.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04, A61K 31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725, A61P 7/04, 43/00		
Applicant SHIONOGI & CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>8</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p>



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-147 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-7,9,14-22,24 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 8,10-13,23,25,26 (25.01.01) 28-33 (02.04.01) 27 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 07 June 2001 (07.06.2001)
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/2,2/2 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-10,12-25,27-33 11,26

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11,26  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-10,12-25,27-33 11,26

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 00/04909

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

The inventions described in Claims 11 and 26 are methods for treatment of the human body by therapy. (PCT Article 34 (4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv))

In the compounds represented by general formula (I) which are the active ingredients in the inventions described in Claims 1 to 10 and 12 to 25, the common components of the chemical structure appear to be a ring  $A^1$ , the methylene substituent group on said ring, and substituent group  $Z^1$  on said group.

Thus, although the structure of ring  $A^1$  is an important element deciding the common component, there is no specific disclosure in the description relating to the ring  $A^1$  as a 5-isothiazolyl group; and it is not obvious to a person skilled in the art that ring structures which could constitute ring  $A^1$  have common pharmacological properties. Therefore, such portions are extremely unclear and not amenable to international preliminary examination.



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	8-10, 12-25, 27-33	YES
	Claims	1-7	NO
Inventive step (IS)	Claims	8-10, 12-25, 27-33	YES
	Claims	1-7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10, 12-25, 27-33	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

This opinion is based on the documents below, cited in the international search report.

Document 1: EP, 389699, A1 (Pfizer Inc.)

Document 2: WO, 97/32863, A1 (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 3: EP, 848004, A1 (Shionogi & Co., Ltd.)

Document 4: WO, 98/33797, A1 (Shionogi & Co., Ltd.)

Document 5: B. Hulin et al., J. Med Chem., 25, 1992, 1853-1864

Document 6: JP, 7-173143, A (Wakamoto Pharmaceuticals Co., Ltd.)

Document 7: JP, 9-301963, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 8: JP, 4-99770, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.)

Document 9: M. Ebisawa et al., Biol. Pharm. Bull., 21 (5), 1998, 547-549

**Claims 1-7**

Document 1, claims and examples, discloses remedies for hyperglycaemia in which the active ingredient is a thiazolidinedione derivative represented by general formula (I). Document 2, claims and examples (especially Table 1), discloses remedies for diabetes which have an



outstanding blood sugar lowering action and lipid lowering action wherein the active ingredient is a thiazolidine-2,4-dione derivative represented by Formula (I). Document 3, claims and examples, discloses phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors and prostaglandin E<sub>2</sub> production inhibitors in which the active ingredient is a compound represented by Formula I. Document 4, claims and examples, phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors, arachidonic acid production inhibitors, prostaglandin E<sub>2</sub> production inhibitors and leukotriene C<sub>4</sub> inhibitors in which the active ingredient is a compound represented by Formula (I). Document 5 discloses novel thiazolidine-2,4-dione derivatives (especially Table 7) with a hyperglycemic action. Document 6, claims and examples, discloses dopamine  $\beta$  hydroxylase inhibitors and antihypertensive agents in which the active ingredient is a compound represented by general formula (I). Document 7, claims and examples, discloses the action of compounds represented by general formula (I) in improving diabetes and hyperlipidaemia. Document 8, claims and examples, discloses aldose reductase inhibitors in which the active ingredient is a compound represented by general formula (I). Document 9 indicates that compounds represented in Fig. 2 potentiate retinoids.

Although the inventions in Claims 1-7 are described as pharmaceutical compositions "having a thrombopoietin receptor agonist action", as phrased this description describes a property of the pharmaceutical compositions themselves and does not give a thrombopoietin receptor agonist action as a specific application; therefore, there is no difference from pharmaceutical compositions in general containing a compound represented by Formula (I) as an active ingredient.

Therefore, the inventions described in the Claims 1-7 are not novel, because they are disclosed in Documents 1 to 9.





Claims 8-10, 12-25 and 27-33

Documents 1 to 9 do not indicate that the compounds disclosed therein act as thrombopoietin agonists or that they regulate platelet production, and these actions would not be obvious to a person skilled in the art. Therefore, the inventions described in Claims 8-10, 12-25 and 27-33 are novel and involve an inventive step.

It should be noted that, as pointed out in Section III, Claims 1-10, 12-25 and 27-33 include portions that have not be subjected to international preliminary examination, and no opinions relating to these portions are stated above.



10/048008

特 許 協 力 条 約

REC'D 13 JUL 2001

WIPO PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 51-06025WO	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04909	国際出願日 (日.月.年) 24.07.00	優先日 (日.月.年) 26.07.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04, A61K31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725, A61P7/04, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 塩 野 義 製 薬 株 式 会 社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。


☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。

(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)

この附属書類は、全部で 8 ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎II ☐ 優先権III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成IV ☐ 発明の単一性の欠如V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 10.11.00	国際予備審査報告を作成した日 13.06.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒 木 英 則 	4 C 9 7 3 6
電話番号 03-3581-1101 内線		3450

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-147 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1-7, 9, 14-22, 24 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 8, 10-13, 23, 25, 26 項、 25.01.01 付の書簡と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 28-33 項、 02.04.01 付の書簡と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 27 項、 07.06.01 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1/2, 2/2 ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 ページ/図、 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-10, 12-25, 27-33(一部)及び11, 26(全体)

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 11, 26 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている(具体的に記載すること)。

請求の範囲 11 及び 26 にかかる発明は治療による人体の処置方法である。  
(PCT 34条(4)(a)(i)、PCT規則67.1(iv))

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面(次に示す部分)又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない(具体的に記載すること)。

請求の範囲 1 ないし 10、12 ないし 25 並びに 27 ないし 33 に係る発明では、有効成分である一般式(I)で表される化合物について、その化学構造に共通な部分とは、環A<sup>1</sup>、該環に置換するメチレン基、そして該基に置換する置換基Z<sup>1</sup>の部分にあるものと認められる。

このように、環A<sup>1</sup>の構造が共通な部分を決定する重要な要素であるにも関わらず、環A<sup>1</sup>が5-イソチアゾリル基であるものに関しては明細書では具体的に開示されておらず、また当業者にとってA<sup>1</sup>を構成する環構造が共通の薬理学的性質を有することが自明であるものとも認められないので、かかる部分について著しく不明確であり、国際予備審査の対象とすることができない。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-10, 12-25, 27-33(一部)及び11, 26(全体) について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C(塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン)に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。





V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	8-10, 12-25, 27-33	有
	請求の範囲	1-7	無
進歩性(IS)	請求の範囲	8-10, 12-25, 27-33	有
	請求の範囲	1-7	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-10, 12-25, 27-33	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

見解は、国際調査報告に引用された以下の文献に基づいて示される。

- 文献1: EP, 389699, A1 (PFIZER INC.)  
 文献2: WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社)  
 文献3: EP, 848004, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.)  
 文献4: WO, 98/33797, A1 (塩野義製薬株式会社)  
 文献5: HULIN, B. *et al.*, J. Med. Chem. 25, 1992, 1853-1864  
 文献6: JP, 7-173143, A (わかもと製薬株式会社)  
 文献7: JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社)  
 文献8: JP, 4-99770, A (日清製粉株式会社)  
 文献9: EBISAWA, M. *et al.*, Biol. Pharm. Bull. 21(5), 1998, 547-549

○請求の範囲1-7について

文献1の特許請求の範囲及び実施例では、一般式(I)で表されるチアゾリジンジオン誘導体を有効成分とする高血糖治療剤が記載されている。文献2の特許請求の範囲及び実施例(特に表1)には、式(I)で表されるチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体を有効成分とする、優れた血糖低下作用及び脂質低下作用を有する糖尿病治療薬が記載されている。文献3の特許請求の範囲及び実施例には、式Iで表される化合物を有効成分とするホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害剤及びプロスタグランジンE<sub>2</sub>産生阻害剤が記載されている。文献4の特許請求の範囲及び実施例には、式(I)で表される化合物を有効成分とするホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害剤、アラキドン酸産生阻害剤、プロスタグランジンE<sub>2</sub>産生阻害剤及びロイコトリエンC<sub>4</sub>阻害剤が記載されている。文献5には、新規チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体(特に表7)が高血糖作用を有することが記載されている。文献6の特許請求の範囲及び実施例には、一般式(I)で表される化合物を有効成分とするドーパミンβヒドロキシラーゼ阻害剤及び降圧剤が記載されている。文献7の特許請求の範囲及び実施例には、一般式(I)で表される化合物が糖尿病及び高脂血症を改善する作用のあることが記載されている。文献8の特許請求の範囲及び実施例には、一般式(I)で表される化合物を有効成分とするアルドースリダクターゼ阻害剤が記載されている。文献9には、Fig. 2で示される化合物がレチノイド増強作用を有することが記載されている。



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

に差異があるものとは認められない。

してみれば、請求の範囲 1-7 に係る発明は文献 1 ないし 9 に記載されているものであるから、新規性を有さない。

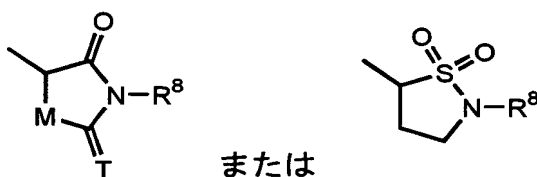
○請求の範囲 8-10、12-25、27-33 について

上記文献 1 ないし 9 には、当該文献に記載された化合物がトロンボポエチン受容体アゴニスト活性を有することや血小板産生を調節することについて何ら記載されておらず、また、かかる作用が当業者にとって自明のものであるとも認められないので、請求の範囲 8-10、12-25 並びに 27-33 に係る発明は新規性及び進歩性を有するものである。

ただし、第 III 欄で指摘したように、請求の範囲 1-10、12-25 並びに 27-33 には国際予備審査の対象としなかった部分が含まれており、該当部分に関しては上記見解の対象から除外されている点に留意すること。



- (式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル；
- 5  $R^8$ は水素原子または低級アルキル) で示される基である請求項1記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
4.  $Y^1$ が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NH SO_2-$ である請求項1～3のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
- 10 5.  $Z^1$ が1, 4-フェニレンである請求項1～4のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
6.  $A^1$ 環が式：



- [式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル；Mは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)$ 、または $-CH_2-$ （式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル）；Tは酸素原子または硫黄原子] である請求項1～6のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
7. 破線が結合の存在を示す請求項1～6のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
- 20 8. (補正後) 血小板数の異常を伴う血液疾患の治療または予防剤である請求項1～7のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
9. 血小板産生調節剤である請求項1～7のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。



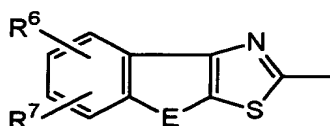
10. (補正後) 血小板数の異常を伴う血液疾患を治療するための医薬を製造するための請求項1～7のいずれかに記載の化合物の使用。

11. (補正後) 請求項1～7のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板数の異常を伴う血液疾患を治療する方法。

12. (補正後) 一般式 (II) :



[式中、 $X^2$ は置換されていてもよい5員ヘテロアリアルまたは式：



10 (式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル)で表わされる基；

15  $Y^2$ は $-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-W-$ 、 $-NR^GCO-CH=CH-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-NR^G-SO_2-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-SO_2-NR^G-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-NR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^G-CO-NR^G-$ 、 $-NR^G-CS-NR^G-$ 、 $-N=C(-SR^G)-NR^G-$ 、 $-NR^GCSNR^GCO-$ 、 $-N=C(-SR^G)-NR^GCO-$ 、 $-NR^G-(CH_2)_{1-2}-NR^G-CO-$ 、 $-NR^GCONR^GNR^FCO-$ 、または $-N=C(-NR^GR^G)-NR^GCO-$  (式中、 $R^G$ はそれぞれ独立して水素原子または低級





アルキル、 $R^F$ は水素原子または置換されていてもよいアリール、 $W$ は酸素原子または硫黄原子)；

$Z^2$ は置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよい2，5-ピリジンジイル、置換されていてもよい2，5-チオフエンジイル、または置換されて

5 いてもよい2，5-フランジイル；

$A^2$ 環は式：



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^3$ および $R^4$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^5$ は水素原子または低級アルキル； $Q$ および $V$ はそれぞれ独立して-

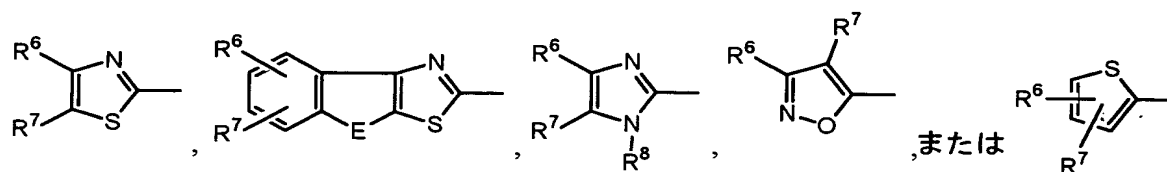
10  $O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B-$  (式中、 $R^B$ は水素原子または低級アルキル)、または $-CH_2-$ ； $m$ は1、2、または3)で表わされる環；

破線(---)は結合の存在または不存在を表わす；

ただし、 $X^2$ はオキサゾールではなく；

15  $Y^2$ が $-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ である場合は、 $X^2$ はチエニルではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

13. (補正後)  $X^2$ が式：



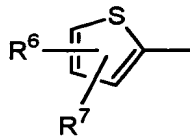
20 (式中、 $E$ は $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカル



ボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル；

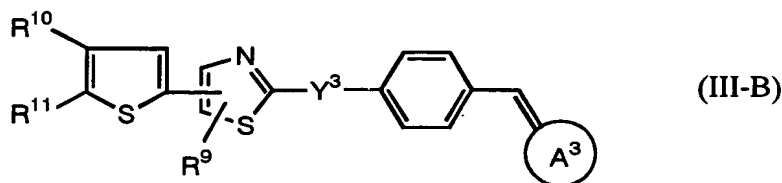
$R^8$  は水素原子または低級アルキル；

ただし、 $X^2$  が



- 5 である場合は、 $R^6$  および  $R^7$  は同時に水素原子ではない) で示される基である請求項 1 2 記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。





(式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $Y^3$ 、および $A^3$ 環は請求項 19 と同意義) で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 21. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

22. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

23. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板数の異常を伴う血液疾患の治療または予防剤。

24. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

25. 血小板数の異常を伴う血液疾患を治療するための医薬を製造するための請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物の使用。

15 26. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血小板数の異常を伴う血液疾患を治療する方法。

27. (補正後) 一般式 (I) :



20 [式中、 $X^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$Y^1$ は $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-W-$ 、 $-NR^A CO-CH=CH-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}$



一、 $-W-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、  
5  $NR^A-CSNR^A-CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A-CONR^A-NR^F-CO-$ 、または $-N=C(-NR^A R^A)-NR^A-CO-$ （式中、 $R^A$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、 $R^F$ は水素原子または置換されていてもよいアリール、 $W$ は酸素原子または硫黄原子）；

$Z^1$ は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキルジイル；

15  $A^1$ 環は式：



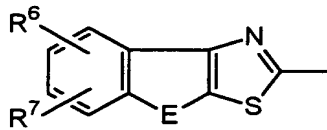
（式中、 $R^1$ および $R^2$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^3$ および $R^4$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^5$ は水素原子または低級アルキル； $Q$ および $V$ はそれぞれ独立して  
20  $O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B-$ （式中、 $R^B$ は水素原子または低級アルキル）、または $-CH_2-$ ； $m$ は1、2、または3）で表わされる環；

破線（---）は結合の存在または不存在を表わす]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体作動剤。

25 28.  $X^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールまたは式：

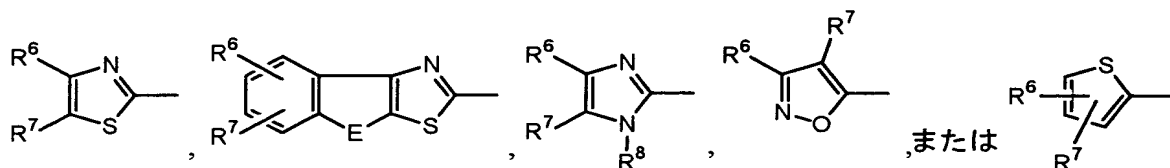






(式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル)で表わされる基である請求項27記載のトロンプポエチン受容体作動剤。

29. (追加)  $X^1$ が式：

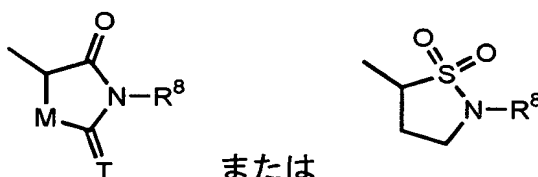


(式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル； $R^8$ は水素原子または低級アルキル)で示される基である請求項27記載のトロンプポエチン受容体作動剤。

30. (追加)  $Y^1$ が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHHSO_2-$ である請求項27～29のいずれかに記載のトロンプポエチン受容体作動剤。

31. (追加)  $Z^1$ が1,4-フェニレンである請求項27～30のいずれかに記載のトロンプポエチン受容体作動剤。

32. (追加)  $A^1$ 環が式：





[式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル； $M$ は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)$ 、または $-CH_2-$ （式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル）； $T$ は酸素原子または硫黄原子]である請求項27～31のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体作動剤。

- 5 33.（追加）破線が結合の存在を示す請求項27～32のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体作動剤。



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 國際公開日  
2001 年 2 月 1 日 (01.02.2001)

## PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/07423 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04, A61K 31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725, A61P 7/04, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04909

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 24 日 (24.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願平11/211164 1999 年 7 月 26 日 (26.07.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武本 浩 (TAKEMOTO, Hiroshi) [JP/JP]. 高山 正己 (TAKAYAMA, Masami) [JP/JP]. 塩田 武司 (SHIOTA, Takeshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

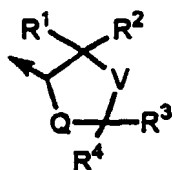
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類：  
一 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

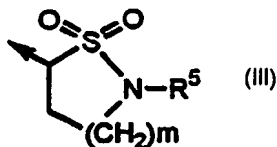
**(54) Title: DRUG COMPOSITIONS EXHIBITING THROMBOPOIETIN AGONISM**

(54) 発明の名称: トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物



(11)

または  
OR



(111)

**(57) Abstract:** Drug compositions containing as the active ingredient compounds of general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts of both, or solvates of them and exhibiting thrombopoietin receptor agonism: wherein X<sup>1</sup> is optionally substituted heteroaryl or the like; Y<sup>1</sup> is NR<sup>A</sup>CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>- or the like (wherein R<sup>A</sup> is hydrogen or the like); Z<sup>1</sup> is optionally substituted allylene or the like; and A<sup>1</sup> is a ring represented by general formula (II) or (III):

トロンボポエチンアゴニスト作用を有する化合物を提供する。

$$X^1-Y^1-Z^1-\text{C}=\text{A}^1 \quad (\text{I})$$



または



で表わされる環]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

## 明細書

## トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物

## 5 技術分野

本発明は、トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

- 10 トロンボポエチンは、332個のアミノ酸からなるポリペプチドサイトカインであり、受容体を介して巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。トロンボポエチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、Proc. Natl. Acad. Sci. 89:5640-5644 (1992)に記載されている。
- 15 トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子ペプチドも知られているが（特開平10-72492，WO96/40750）、これらのペプチド誘導体は一般的に経口による投与が実用的でない。

- 20 トロンボポエチン受容体に親和性を有する低分子化合物としては、1，4-ベンゾチアゼピン誘導体の特開平11-1477に記載されている。

- 本発明化合物と類似の構造を有する化合物が、特開平4-99770、Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 3580、特開平6-172339（EP512899）、特開平2-308240、WO97/32863、Arzneim. Forsch/Drug Res.,
- 25 1998, 48, 651、特開平7-173143、特開平5-85551、特開昭60-443、特開平8-245602、特開平8-157462、特開平8-143

556等に記載されているが、トロンボポエチン受容体親和性に関する記載はない。

## 発明の開示

5 トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物を創製し、経口投与可能な血小板産生調節剤を提供する。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、以下に示す化合物が強いトロンボポエチン受容体アゴニスト活性を示すことを見出した。

10

すなわち、本発明は、Ⅰ) 一般式 (Ⅰ) :



〔式中、X<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基；

15 アリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基；

$Y^1$ は $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}-W-$ 、  
 $NR^A CO-CH=CH-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-NR^A CO-(CH_2)_{0-2}$   
 $-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-CONR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^A-(CH$   
 $2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-NR^A-SO_2-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-(CH_2)_{0$   
20  $-5-SO_2-NR^A-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-NR^A-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^A-$   
 $CO-NR^A-$ 、 $-NR^A-CS-NR^A-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A-$ 、  
 $NR^A CSNR^A CO-$ 、 $-N=C(-SR^A)-NR^A CO-$ 、 $-NR^A-(CH$   
 $2)_{1-2}-NR^A-CO-$ 、 $-NR^A CONR^A NR^F CO-$ 、または $-N=C(-$   
 $NR^A R^A)-NR^A CO-$ （式中、 $R^A$ はそれぞれ独立して水素原子、置換され

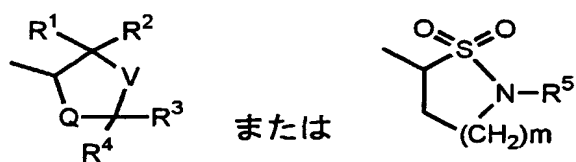
25 ていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていても



よいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、 $R^F$ は水素原子または置換されていてもよいアリール、 $W$ は酸素原子または硫黄原子)；

- 5  $Z^1$ は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキルジイル；

$A^1$ 環は式：



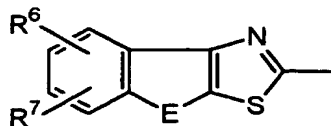
- 10 (式中、 $R^1$ および $R^2$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^3$ および $R^4$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^5$ は水素原子または低級アルキル； $Q$ および $V$ はそれぞれ独立して— $O$ —、— $S$ —、— $N R^B$ — (式中、 $R^B$ は水素原子または低級アルキル)、または— $CH_2$ —； $m$ は1、2、または3)で表わされる環；

- 15 破線(---)は結合の存在または不存在を表わす]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物、に関する。

さらに詳しくは、以下に示すI I) ~ X X) に関する。

20

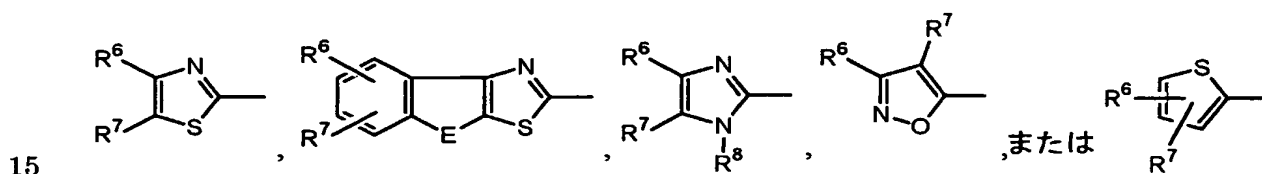
I I)  $X^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールまたは式：



- (式中、E は  $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または  $-S-CH_2-$ ； $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル) で表わされる基である I) 記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

- また、 $X^1$  が、低級アルキル、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、アリールアゾ、アラルキルオキシ、アリール、ハロ低級アルキル、ハロゲン、およびヒドロキシから選択される置換基で 1 または 2 以上置換されていてもよいフェニルである I) 記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物も好ましい。

III)  $X^1$  が式：



- (式中、E は  $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または  $-S-CH_2-$ ； $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル； $R^8$  は水素原子または低級アルキル) で示される基である I) 記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

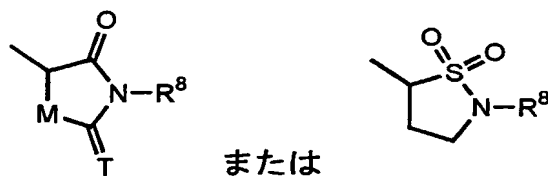
IV)  $Y^1$  が  $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または  $-NHSO_2-$  である I) ~ III) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト

作用を有する医薬組成物。

V)  $Z^1$  が 1, 4-フェニレンである I) ~ I V) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

5

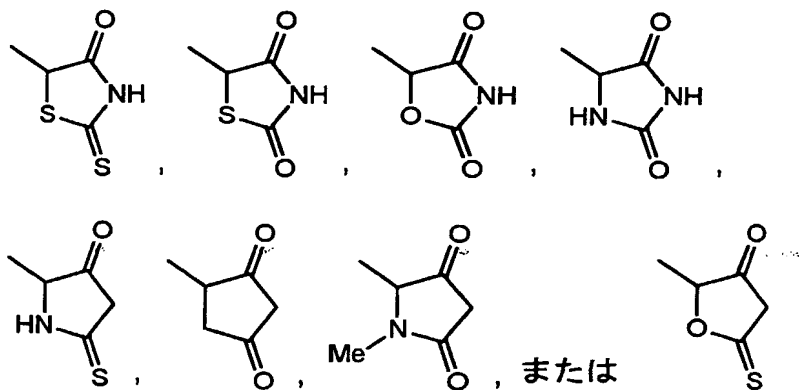
V I)  $A^1$  環が式：



[式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル；Mは-S-、-O-、-N( $R^c$ )-、または-CH<sub>2</sub>-（式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル）；Tは酸素原子または硫黄原子]である I) ~ V) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

10

好ましくは、 $A^1$  環が式：



15 で表わされる環である I) ~ V) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

V I I) 破線が結合の存在を示す I) ~ V I) のいずれかに記載のトロンボポエ

チン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

V I I I) 血液疾患の治療または予防剤である I) ~ V I I) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

5

I X) 血小板産生調節剤である I) ~ V I I) のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

X) 血液疾患を治療するための医薬を製造するための I) ~ V I I) のいずれかに記載の化合物の使用。

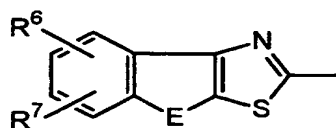
10

X I) I) ~ V I I) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血液疾患を治療する方法。

15 X I I) 一般式 (I I) :



[式中、 $X^2$ は置換されていてもよい5員ヘテロアリアルまたは式：



(式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$

20 および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル)で表わされる基；

$Y^2$ は $-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-W-$ 、  
 $-NR^GCO-CH=CH-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-$   
 $-W-(CH_2)_{1-5}-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、  
 $5$   $-(CH_2)_{0-5}-NR^G-SO_2-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-SO_2-NR^G-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-NR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^G-$   
 $CO-NR^G-$ 、 $-NR^G-CS-NR^G-$ 、 $-N=C(-SR^G)-NR^G-$ 、 $-$   
 $NR^GCSNR^GCO-$ 、 $-N=C(-SR^G)-NR^GCO-$ 、 $-NR^G-(CH_2)_{1-2}-NR^G-$   
 $CO-$ 、 $-NR^GCONR^GNR^FCO-$ 、または $-N=C(-NR^GR^G)-NR^GCO-$  (式中、 $R^G$ はそれぞれ独立して水素原子または低級  
 $10$  アルキル、 $R^F$ は水素原子または置換されていてもよいアリール、 $W$ は酸素原子  
 または硫黄原子) ;

$Z^2$ は置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよい2,5-ピリジンジイル、置換されていてもよい2,5-チオフェンジイル、または置換されていてもよい2,5-フランジイル ;

$15$   $A^2$ 環は式 :

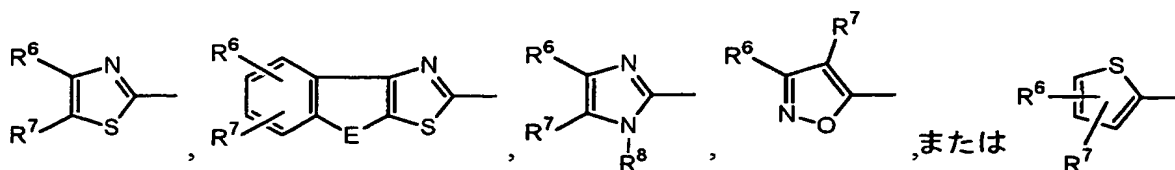


(式中、 $R^1$ および $R^2$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子 ;  $R^3$ および $R^4$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子 ;  $R^5$ は水素原子または低級アルキル ;  $Q$ および $V$ はそれぞれ独立して  
 $20$   $O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^B-$  (式中、 $R^B$ は水素原子または低級アルキル) 、または  
 $-CH_2-$  ;  $m$ は1、2、または3) で表わされる環 ;

破線 (---) は結合の存在または不存在を表わす ;

ただし、 $X^2$ はオキサゾールではない] で示される化合物、そのプロドラッグ、  
 もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

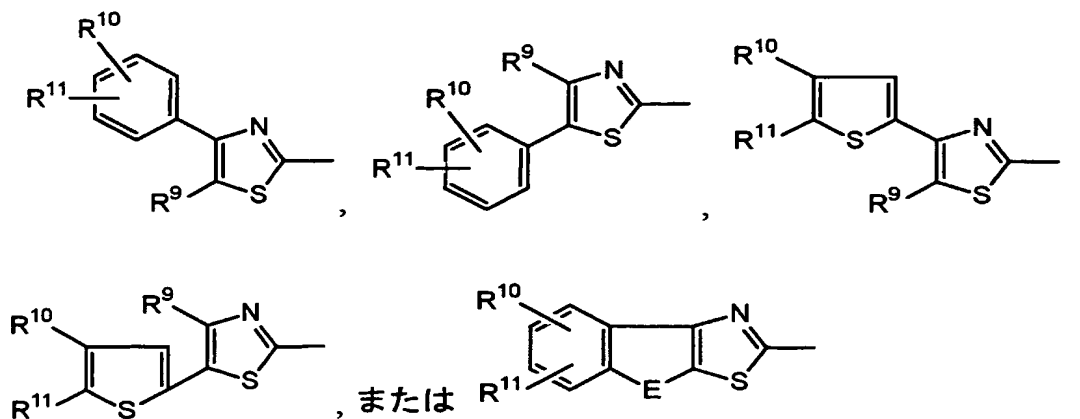
X I I I)  $X^2$  が式 :



(式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$  ;  $R^6$

- 5 および  $R^7$  はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル ;  $R^8$  は水素原子または低級アルキル) で示される基である X I I) 記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒
- 10 和物。

X I V)  $X^2$  が式 :



(式中、Eは前記と同意義 ;

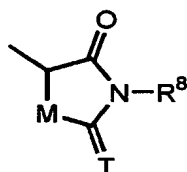
- 15  $R^9$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、または置換されていてもよいアミノカルボニル ;  $R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、ニトロ、ま

たは置換されていてもよいアミノ) で示される基であるX I I) 記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

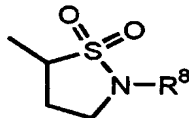
- 5 X V)  $Y^2$  が  $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または  $-NH SO_2-$  であるX I I) ~X I V) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 10 X V I)  $Z^2$  が 1, 4-フェニレンであるX I I) ~X I V) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X V I I)  $A^2$  環が式：



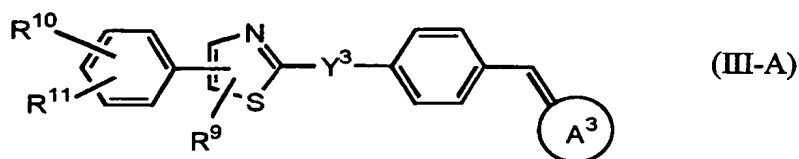
または



- 15 [式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル；Mは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)-$ 、または $-CH_2-$  (式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル)；Tは酸素原子または硫黄原子] であるX I I) ~X V I) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 20 X V I I I) 破線が結合の存在を示すX I I) ~X V I I) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X I X) 一般式 (I I I - A)：

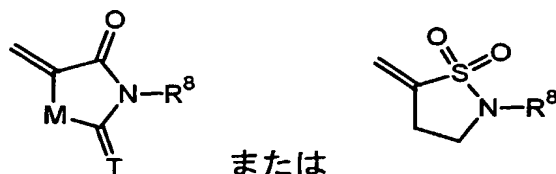


〔式中、 $R^9$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、または置換されていてもよいアミノカルボニル；

$R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、ニトロ、または置換されていてもよいアミノ；

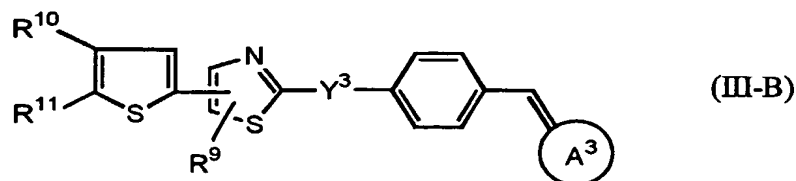
$Y^3$ は $-NHCO-$ または $-CONH-$ ；

$A^3$ 環は式：



〔式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル； $M$ は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)$ 、または $-CH_2-$ （式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル）； $T$ は酸素原子または硫黄原子〕で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

XX) 一般式 (III-B)：



（式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $Y^3$ 、および $A^3$ 環はXIX)と同意義）で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。



XXI) XII) ~ XX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

5      XXII) XII) ~ XX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

XXIII) XII) ~ XX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

10    XXIV) XII) ~ XX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。

XXV) 血液疾患を治療するための医薬を製造するための XII) ~ XX) のいずれかに記載の化合物の使用。

15

XXVI) XII) ~ XX) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血液疾患を治療する方法。

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

20

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」とは、炭素原子数 1 ~ 8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1 ~ C6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、

25

C 1 ～ C 3 アルキルが挙げられる。

5 本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が 2 ～ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2 ～ C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2 ～ C 4 アルケニルが挙げられる。

10 本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が 2 ～ 8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。二重結合を有していてもよい。。例えば、エチニル、プロピニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル等が挙げられる。

15 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」とは、炭素原子数が 3 ～ 8 個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくは C 3 ～ C 6 シクロアルキルが挙げられる。

20

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

25 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、

フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

5

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含する。これはシクロアルキル、アリアル、非芳香族複素環基、もしくは他のヘテロアリアルと可能な全ての位置で縮合していてもよい。ヘテロアリアルが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、プリニル（例えば、8-プリニル）、キノリジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、

キノリル（例えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、キノラニル（例えば、2-キノラニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2-カルバゾリル、4-カルバゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1-アクリニジル、2-アクリニジル）、ジベンゾフラニル（例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、3-ベンゾイソチアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）等が挙げられる。

15

X<sup>1</sup>における「ヘテロアリール」としては、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、カルバゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、ピラゾリルが好ましい。

20 本明細書中、「5員ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5員の芳香環を包含する。例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル等が挙げられる。チアゾリルが好ましい。

25 本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置

で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、2-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、2-チアゾリル-2-エチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル）、ピリジリエチル（例えば、2-ピリジリエチル）等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環基」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環基、該5～7員環基がシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、および／または該5～7員環基と2以上縮合していてもよい非芳香族複素環基、を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）、インデノチアゾール（例えば、8H-インデノ[1, 2-d]チアゾール）、ジヒドロナフトチアゾール（例えば、4, 5-ジヒドロ-ナフト[1, 2-d]チアゾール）、ジヒドロチアアザベンゾアズレン（例えば、5, 6-ジヒドロ-4H-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン）、クロメノチアゾール（例えば、4H-クロメノ[4, 3-d]チアゾール）、チオクロメノチアゾール（例えば、4H-チオクロメノ[4, 3-d]チアゾール）等が挙げられる。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」の2価基を意味する。例え

ば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは1, 4-フェニレンが挙げられる。

- 5      本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」の2価基を意味する。例えば、チオフェンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフェンジイル、2, 5-フランジイル、2, 5-ピリジンジイル等が挙げられる。

- 10      本明細書中、「非芳香族複素環ジイル」とは、前記「非芳香族複素環基」の2価基を意味する。例えば、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、ピラジンジイル等が挙げられる。

- 15      本明細書中、「シクロアルキルジイル」とは、前記「シクロアルキル」の2価基を意味する。例えば、シクロペンチルジイル、シクロヘキシルジイル等が挙げられる。

- 20      本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、n-ブチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

- 25      本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」お

よび「アリアル」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、  
n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキ  
5 シ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましく  
は、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、  
n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙  
10 げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級ア  
ルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1～8個所、好ましくは1～5個所  
置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、ト  
15 リクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、ト  
リクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキ  
シ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

20

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換されて  
いてもよいアミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アラルキル」、  
前記「ヘテロアリアルアルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換  
されいてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルア  
25 ミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、  
ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチル

アミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチル  
5 アミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、  
10 シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキリデン、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ  
15 シ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、  
=N-O-（アシル）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

20  $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^9$ における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、低級アルキルオキシカルボニル、エチリデン、または=N-O-C  
OCH<sub>3</sub>が好ましい。

$R^A$ における「置換されていてもよい低級アルキル」としては非置換のものが好  
25 ましい。置換基としては、低級アルキルオキシカルボニル等が好ましい。



本明細書中、「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいフェニレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよい2,5-ピリジンジイル」、「置換されていてもよい2,5-チオフェンジイル」、「置換されていてもよい2,5-フランジイル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル」、「置換されていてもよいシクロアルキルジイル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいチエニル」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい5員ヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、および「置換されていてもよいウレイド」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、アラルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、 $-N=N-$ （置換されていてもよいフェニル）、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、

全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいフェニレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよい2,5-ピリジンジイル」、「置換されていてもよい2,5-チオフェンジイル」、「置換されていてもよい2,5-フランジイル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル」、および「置換されていてもよいシクロアルキルジイル」は非置換

のものが好ましい。置換基としては、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級アルキルオキシ等が好ましい。

5 X<sup>1</sup>における「置換されていてもよいアリール」および「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、アラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アリー  
10 ル、ヘテロアリール、非芳香族複素環基、アリールアゾ（例えば、フェニルアゾ）等が挙げられる。好ましい置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ハロ低級アルキル、アラルキルオキシ、-N=N-（フェニル）、アルキレンジオキシ等が挙げられる。

X<sup>1</sup>における「置換されていてもよいアリール」としては、フェニル、2-メ  
15 チルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、4-エチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-n-ブチルフェニル、4-n-ヘキシルフェニル、4-n-オクチルフェニル、3,5-ジtert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、4-エチルオキシフェニル、4-フルオロフェ  
20 ニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、4-ヨードフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルチオフェニル、4-フェニルメチルオキシフェニル、4-フェニルアゾフェニル、4-フェニルフェニル、2-ナフチル、ベンゾジオキソリル（例えば、1,3-ベンゾジオキソリル）等  
が挙げられる。

25 R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>における「置換されていてもよいチエニル」および「置換されていてもよいフェニル」の置換基としては、低級アルキル、置換されていてもよい

アミノで置換された低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、ホルミル、アシルオキシ、置換されていてもよいフェニル、アリール（例えばフェニル）、ヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）、非芳香族複素環基（例えば、モルホリノ、ピペラジニル）、アラルキル、アリールアゾ等が挙げられる。好ましくは、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アリール、アリールアゾ等が挙げられる。

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>における「置換されていてもよいフェニル」としては、フェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-n-ペンチルフェニル、3-メチルオキシフェニル、4-メチルオキシフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メチルオキシカルボニルフェニル、4-エチルオキシカルボニルフェニル、4-イソプロピルオキシカルボニル、4-n-ブチルオキシカルボニル、4-tert-ブチルオキシカルボニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、3-フルオロ-4-メチルオキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルオキシフェニル、4-アセチルアミノフェニル、4-アミノカルボニルフェニル、4-N-メチルア

ミノカルボニルフェニル、4-N, N-ジメチルアミノカルボニル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-フェニルフェニル、4-フェニルアゾフェニル等が挙げられる。

- 5 R<sup>A</sup>における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、アラルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、
- 10 カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、グアニジノ、アゾ基等が好ましい。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- 15 R<sup>F</sup>における「置換されていてもよいアリール」としてはフェニルが好ましい。

- X<sup>1</sup>における「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、およびX<sup>2</sup>における「置換されていてもよい5員ヘテロアリール」の置換基とし
- 20 ては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル（例えば、=CH-CH<sub>3</sub>）、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル（例えば、ハロゲン、
- 25 ニトロ、シアノ等で置換されていてもよいアリールオキシカルボニル等）、アシルオキシ、置換されていてもよいフェニル、アリール、置換されていてもよいヘ

テロアリール（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、３－チエニル、５－メチルピリジン－２－イル、３－キノリル、５－クロロチオフエン－２－イル、５－ブロモチオフエン－２－イル）、非芳香族複素環基、アラルキル、  
5   ＝N－O－（アシル）等が挙げられる。好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいフェニル、ヘテロアリール、＝N－O－（アシル）等が挙げられる。

ヘテロ原子が窒素原子である場合は、該窒素原子がアルキル、オキソ等で置換されていてもよい。

10    本明細書中、「血液疾患」とは、血小板数の異常を伴う血液疾患を意味する。例えば血小板減少症（骨髄移植後、化学療法後、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、難治性突発性血小板減少性紫斑病等の後天性血小板減少症、トロンボポエチン欠損症等の先天性血小板減少症）等が挙げられる。

15    図面の簡単な説明

図１：本発明化合物によりヒト骨髄細胞より形成される巨核球コロニー数を測定し、本発明化合物の巨核球前駆細胞の増殖、分化促進作用を示したグラフである。

図２：横軸に本発明化合物の濃度、縦軸に細胞増殖の指標とした吸光度をとり、  
20    本発明化合物によるヒト TPO 受容体を発現したヒト TPO 依存性細胞株の細胞増殖を示したグラフである。白丸はヒト TPO による応答を、黒丸は化合物(B-17)による応答を示している。

図３：横軸に本発明化合物の濃度、縦軸に細胞増殖の指標とした吸光度をとり、  
25    本発明化合物によるヒト TPO 受容体を発現していない TPO 非依存性細胞株の細胞増殖を示したグラフである。白丸はヒト TPO による応答を、黒丸は化合物

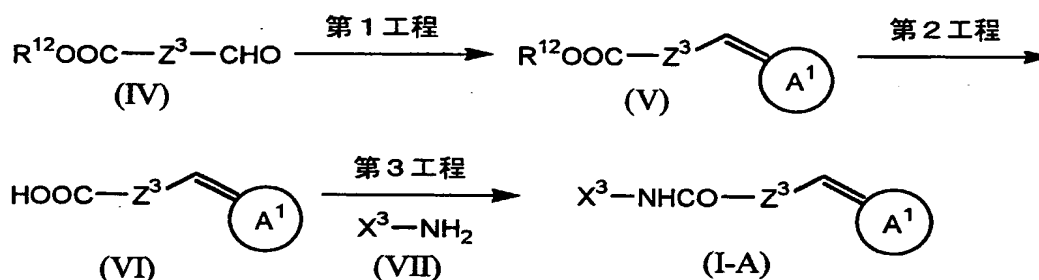
(B-17)による応答を示している。

図 4 : 横軸に本発明化合物の濃度、縦軸に細胞増殖の指標とした吸光度をとり、  
本発明化合物によるマウス TPO 受容体を発現したマウス TPO 依存性細胞株の細胞増殖を示したグラフである。白丸はヒト TPO による応答を、三角はマウス TPO による応答を、黒丸は化合物(B-17)による応答を示している。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物 (I) は、以下の A 法から C 法、および類似の方法で合成することができる。また、WO 97/05135 および WO 98/39737 に記載の方法と同様の反応を行うことによって合成することができる。

(A 法)



(式中、 $A^1$ は前記と同意義、 $Z^3$ は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキルジイル、 $X^3$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリーール、または置換されていてもよいヘテロアリーールアルキル、 $R^{12}$ は低級アルキル)

(第 1 工程)

低級アルキルオキシカルボニルおよびアルデヒドを置換基として有する市販の

Z<sup>1</sup> (化合物 (I V)) を出発原料として使用する。

化合物 (I V) は、以下に示す 1) ~ 3) の方法により得ることもできる。1) 低級アルキルオキシカルボニルおよびカルボキシを置換基として有する化合物のカルボキシをクロロ炭酸エチル等を用いて混合酸無水物へと導く。2) 通常行われる還元反応 (例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元反応) により、アルキルオキシカルボニルおよびヒドロキシを有する化合物へと導く。3) 通常行われる酸化反応により (例えば、Swern酸化、Desse-Martin酸化等)、アルキルオキシカルボニルおよびアルデヒドを有する化合物 (I V) へと導く。

本工程は、アルデヒド誘導体 (I V) を 2, 4-チアゾリジンジオン等と反応させることにより、ベンジリデン誘導体を得る工程である。化合物 (I V) をベンゼン、トルエン等の溶媒中、酢酸およびピペリジンを触媒の存在下、2, 4-チアゾリジンジオン等と加熱還流下で反応させることにより目的とする化合物を得ることができる (クネフェネーゲル (Knoevenagel) 反応)。

生じた二重結合は、適切な段階で通常行われる還元反応 (例えば接触還元) により還元することができる。反応に支障をきたす置換基が存在する場合は、その基を Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で保護し、適当な段階で脱保護すればよい。

## (第2工程)

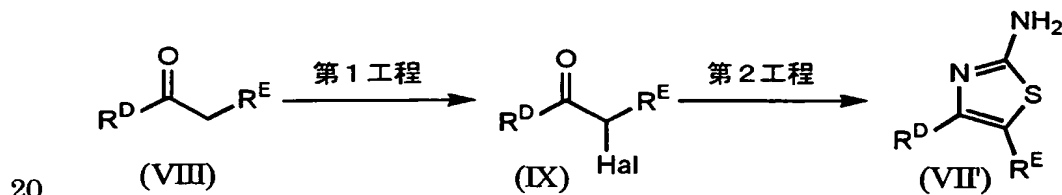
加水分解を行うことにより、アルキルオキシ誘導体をカルボン酸誘導体へ変換する工程である。通常の加水分解反応により行うことができる。例えば、化合物 (V) を酢酸中、塩酸等の存在下で反応させることによりカルボン酸誘導体 (化合物 (V I)) を得ることができる。

## (第3工程)

本工程は、カルボン酸誘導体 (V I) とアミン誘導体 (V I I) を、活性エス

テル法、酸クロリド法、混合酸無水物法等により反応させることにより、アミド誘導体（I-A）を得る工程である。本工程は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で行われる。活性エステル法では、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、ジメチルアミノピリジン等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩等を縮合剤として用いることにより行うことができる。酸クロリド法ではチオニルクロリドやオキザリルクロリドを試薬として遊離のカルボン酸を一旦酸クロリドとすることにより行うことができる。混合酸無水物法では、カルボン酸にエチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート等を反応させ、混合酸無水物とすることにより行うことができる。反応には必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン等の塩基が用いられる。

化合物（V I I）は市販されている化合物を利用することができるが、以下に示す方法によっても得ることができる。1） $X^3$ が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアリール等であり、かつ該置換基がアリールおよびヘテロアリールであるような場合は、鈴木反応等を行うことにより、連続する2つの環を有する化合物（V I I）を得ることができる。2） $X^3$ が置換されていてもよいチアゾールである場合は、下記の方法により化合物（V I I'）を得ることができる。



（ $R^D$ および $R^E$ は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、または置換されていてもよいフェニル等、 $\text{Hal}$ はハロゲン）



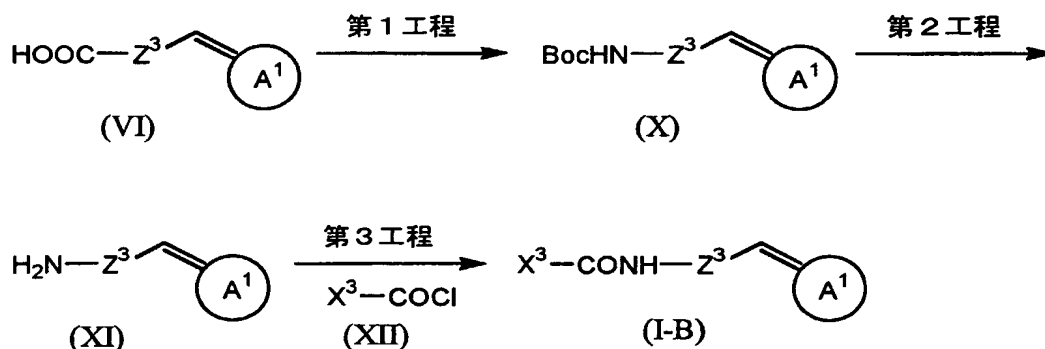
## (第1工程)

ハロゲン化を行う工程である。通常行われるハロゲン化により行うことができる。例えば、メタノール-クロロホルムの混合溶媒中、臭素と反応させることによりブロム化することができる。

## (第2工程)

チアゾール環を構築する工程である。例えば、メタノール等の溶媒中、チオウレアと反応させることにより、目的とするチアゾール誘導体 (V I I') を得ることができる。

## (B法)



(式中、 $\text{A}^1$ 、 $\text{X}^3$ 、および  $\text{Z}^3$  は前記と同意義、B o c は t-ブチルオキシカルボニル)

## (第1工程)

本工程は、カルボキシを B o c で保護されたアミノに変換する工程である。例えば、カルボキシを有する化合物 (I V) をジメチルホルムアミド、トルエン、エーテル、ジオキサン等の溶媒中、t-ブタノールおよびトリエチルアミン等の塩基の存在下、ジフェニルホスホリルアジドと反応させることにより目的とする

化合物を得ることができる。

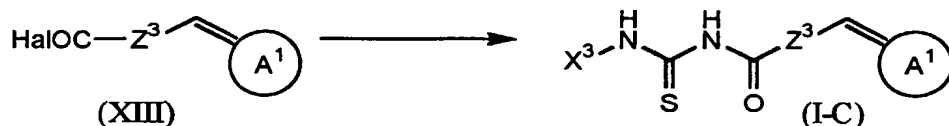
(第2工程)

- 本工程はB o cの脱保護を行う工程である。Protective Groups in Organic  
5 Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で行うことができる。例えば、化合物(X)をトリフルオロ酢酸で処理することにより目的とする脱保護体(X I)を得ることができる。

(第3工程)

- 10 A法第3工程に記載の方法と同様の方法で行うことができる。

(C法)



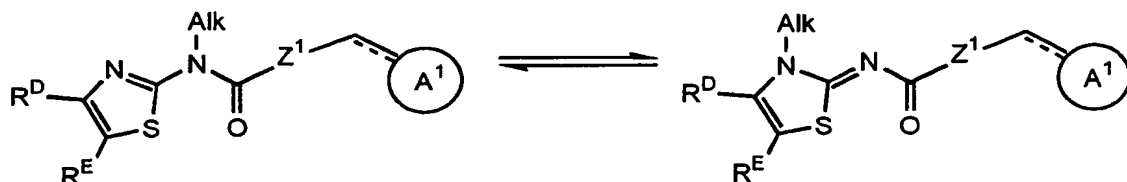
(式中、A<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、Z<sup>3</sup>、およびH a lは前記と同意義)

- 15 本工程は、A法に記載されている化合物(V I)の酸ハロゲン化物(X I I I)を、アンモニウムイソチオシアネートで処理し、前記の化合物(V I I)と反応させることにより目的とする化合物(I - C)へと導く工程である。

- Y<sup>1</sup>が-CONH-、-NHCO-、および-NHC(=S)NHC(=O)-でない一般式(I)で表わされる化合物は、前記のA法～C法と同様の反応を行うことにより合成することができる。
- 20

N-アルキル体は通常行われるアルキル化により行うことができる。

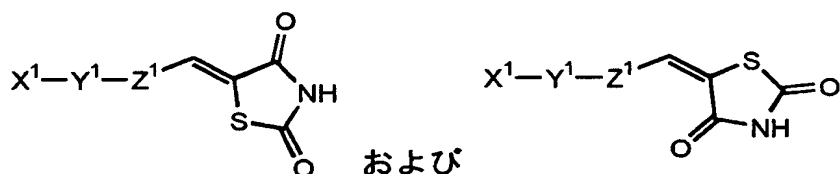
$Y^1$  が  $-N(-アルキル)-CO-$  であり、 $Z^1$  が置換されていてもよいチアゾール等である場合は、該化合物は以下に示す平衡で表わされる。



( $A^1$ 、 $Z^1$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、および破線は前記と同意義、 $Alk$  は低級アルキル)

5

一般式 (I)、(II)、および (III) において破線が結合の存在を示す場合は、シス体およびトランス体を包含する。例えば、 $A^1$  環がチアゾリジンジオンである場合は以下のようなシス体およびトランス体が存在しうる。



10 (式中、 $X^1$ 、 $Y^1$ 、および  $Z^1$  は前記と同意義)

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を含む。

15 「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も抱合される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-  
20 トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N*, *N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCCO}(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCCO}(\text{m-COONa-Ph})$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  等が挙げられる。

25

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異

性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたトロンボポエチンアゴニ  
スト活性を示し、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対す  
5 る薬剤（血小板産生調節剤）として使用しうる。また本発明化合物は、末梢血幹  
細胞放出促進剤、巨核球性白血病細胞の分化誘導剤、血小板ドナーの血小板増加  
剤等として使用することもできる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、  
10 顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、  
経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物  
の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬  
用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合に  
は、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

15

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なる  
が、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100 mg/kg/日であり、好まし  
くは1～20 mg/kg/日である。

20 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明  
はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me：メチル

25 Et：エチル

<sup>i</sup>Pr：イソプロピル

<sup>n</sup>Bu : n-ブチル

<sup>t</sup>Bu : tert-ブチル

<sup>i</sup>Bu : イソブチル

<sup>n</sup>Pen : n-ペンチル

5    <sup>n</sup>Hex : n-ヘキシル

<sup>n</sup>Oct : n-オクチル

Ph : フェニル

Bn : ベンジル

Bz : ベンゾイル

10    Py : ピリジル

Ac : アセチル

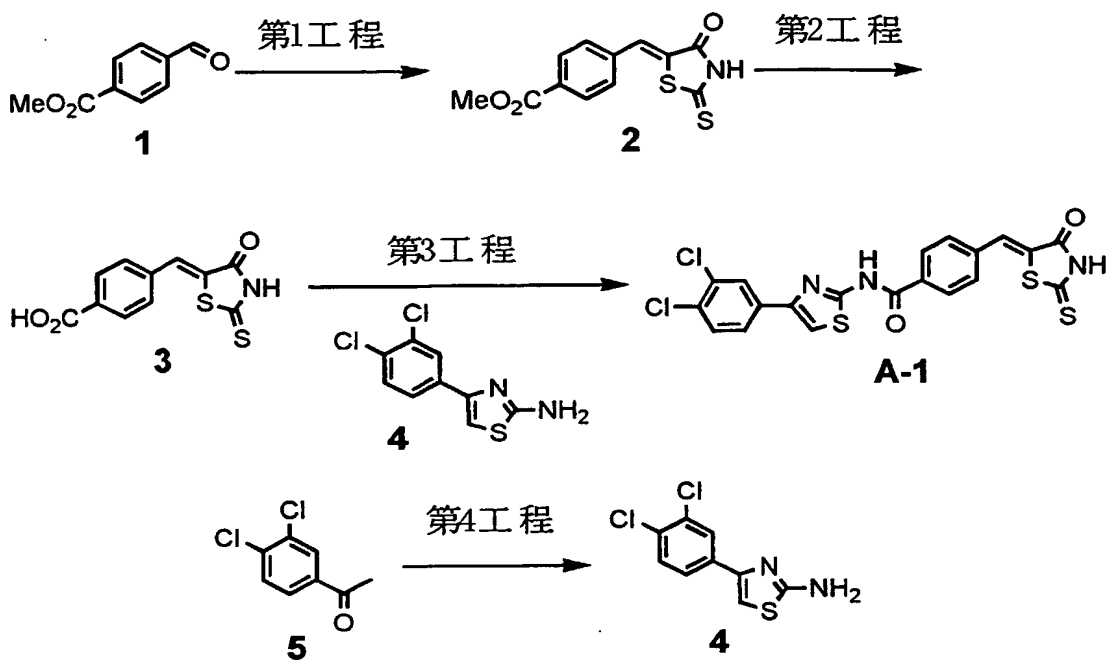
Boc : t-ブチルオキシカルボニル

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

15    実施例

実施例 1    化合物(A-1)の調製の調製



## (第1工程)

テレフタルアルデヒド酸メチル(25 g)、ロダニン(23.3 g)をトルエンに溶かし、  
 5 1 M ピペリジーン-トルエン溶液(6.2 ml)および 1 M 酢酸-トルエン溶液(6.2 ml)を  
 加え、一夜間還流加熱した。冷却後生成した結晶を濾取し、化合物(2)を 34.6 g  
 得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) 13.18 (bs, 1H), 8.07 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.73 (d, 2H,  
 $J = 8.7$  Hz), 7.68 (s, 1H), 3.88 (s, 1H).

10

## (第2工程)

化合物(2) (34.6 g)をジオキサン(160 ml)、酢酸(250 ml)および 6N 塩酸(88 ml)  
 に懸濁させ、120°Cで5時間加熱還流した。水(350 ml)を加え、冷却後結晶をろ過  
 し、化合物(3)を 30.0 g 得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.95 (bs, 1H), 13.24 (bs, 1H), 8.06 (d, 2H,  $J = 8.4$   
 Hz), 7.72 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.69 (s, 1H).

## (第3工程)

化合物(3)(3 g)をジオキサン(20 ml)および塩化チオニル(10 ml)に 100℃で加熱溶解した。溶媒を減圧溜去し、カルボン酸塩化物を得た。得られたカルボン酸塩化物は精製せずにそのまま用いた。カルボン酸塩化物(286 mg)、第4工程で合成した化合物(4)(368 mg)をジオキサン(50 ml)に溶解し、ピリジン(162  $\mu$  l)を加え2時間 100℃で加熱した。冷却後溶媒を減圧溜去し、残さにメタノール(6 ml)、水(2 ml)を加え生成した結晶を濾別した。DMFで再結晶して化合物(A-1)を 220 mg 得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 13.94 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.91 – 7.97 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

## (第4工程)

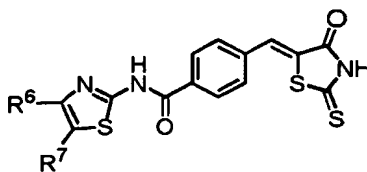
3', 4'-ジクロロアセトフェノン (5) (5.67 g)の 10%メタノールクロロホルム溶液に臭素(1.52 ml)を加え臭素の色が消えるまで室温で攪拌した。溶媒を減圧溜去し、エタノールに再溶解し、チオウレア (2.28 g)を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧溜去し酢酸エチルー水を加え生成した結晶をろ取した。得られた結晶は酢酸エチルー飽和重曹水を加え酢酸エチル層を分液し、乾燥、減圧溜去し、化合物(4)を 3.38 g 得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  ppm): 7.89 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.69 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.74 (s, 1H), 5.06 (bs, 1H).

化合物(A-2)～化合物(A-73)を実施例1に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表1～8に示した。



表 1



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
2	A-2		H	13.90 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.35 (t, 2H, J = 6.9 Hz)
3	A-3		H	13.95 (bs, 1H), 12.92 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.97 - 8.02 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H)
4	A-4		H	13.90 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, J = 8.7 Hz)
5	A-5		H	13.90 (bs, 1H), 12.92 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.98 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 7.8 Hz)
6	A-6		H	13.92 (bs, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 2.34 (s, 3H)
7	A-7		H	13.90 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.92 - 8.12 (m, 8H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H)
8	A-8		H	13.90 (bs, 1H), 12.88 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.80 (s, 3H)
9	A-9		H	13.90 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H)
10	A-10	t-Bu	H	13.85 (bs, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.70 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 1.31 (s, 9H)

表 2

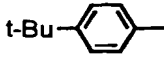
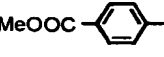
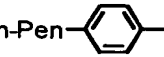
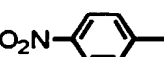
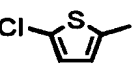



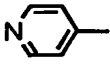
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
11	A-11		H	13.92 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 1.32 (s, 9H)
12	A-12		H	13.97 (bs, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.08 (dd, 4H, J = 19.2 Hz, 8.5 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)
13	A-13		H	13.88 (bs, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.60 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 1.27 - 1.36 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, J = 6.6 Hz)
14	A-14		H	13.90 (bs, 1H), 13.05 (s, 1H), 8.34 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.24 (t, 4H, J = 8.2 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H)
15	A-15		H	13.92 (bs, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 4.1 Hz)
16	A-16		H	13.90 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.84 (bs, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.61 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 2H)
17	A-17		H	13.95 (bs, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.65 - 8.67 (m, 1H), 8.26 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.09 - 8.12 (m, 1H), 7.80 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 3H)
18	A-18		H	13.01 (s, 1H), 9.22 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.62 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, 1.2 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 5.1 Hz)
19	A-19		H	13.15 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H)

表 3

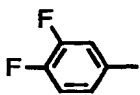
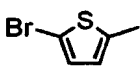
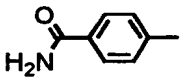
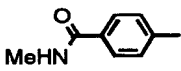
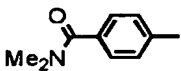
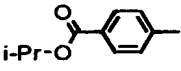
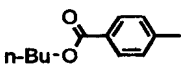
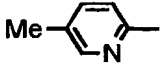
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
20	A-20		H	13.93 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H)
21	A-21		H	13.97 (bs, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 3.8 Hz)
22	A-22		H	13.94 (bs, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.99 (bs, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H)
23	A-23		H	13.94 (bs, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.99 (bs, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 2.81 (d, 3H, J = 4.2 Hz)
24	A-24		H	14.01 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.01 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 2.98 (s, 6H)
25	A-25		H	13.90 (bs, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.01 - 8.12 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 5.16 (quint, 1H, J = 6.0 Hz), 1.35 (d, 6H, J = 6.0 Hz)
26	A-26		H	13.92 (bs, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.03 - 8.12 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 4.30 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.67 - 1.76 (m, 2H), 1.41 - 1.51 (2-m., 2H), 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz)
27	A-27		H	13.05 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 2.74 (d, 3H)
28	A-28	-CH <sub>2</sub> COOEt	H	13.94 (bs, 1H), 12.82 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.09 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.75 (s, 2H), 1.20 (t, 3H, J = 7.2 Hz)

表 4

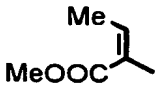
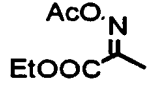
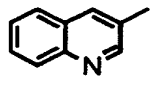





実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
29	A-29		H	13.91 (bs, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 3.68 (s, 3H), 1.89 (d, 3H, J = 6.9 Hz)
30	A-30		H	13.94 (bs, 1H), 13.23 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.71 (s, 1H), 4.46 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 2.10 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz)
31	A-31		H	13.90 (bs, 1H), 13.08 (s, 1H), 9.64 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.10 (s, 1H), 8.27 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.92 (td, 1H, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz), 7.76 - 7.81 (m, 3H), 7.72 (s, 1H)
32	A-32		-COOEt	14.04 (bs, 1H), 13.30 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 - 7.76 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 3H), 4.22 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.23 (t, 3H, J = 6.9 Hz)
33	A-33		-COOMe	13.97 (bs, 1H), 13.31 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 3H), 3.75 (s, 1H)
34	A-34		-CH <sub>2</sub> COOMe	13.88 (bs, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.38 - 7.51 (d, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)
35	A-35		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	13.93 (bs, 1H), 12.80 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.17 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.72 (t, 2H, J = 7.4 Hz)
36	A-36		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	13.93 (bs, 1H), 12.80 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 4.05 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.17 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.72 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.16 (t, 2H, J = 7.1 Hz)

表 5

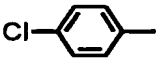
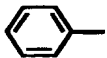
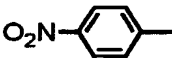
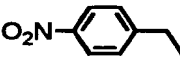
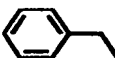



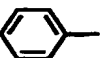
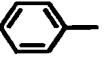
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
37	A-37		CH <sub>3</sub>	13.90 (bs, 1H), 12.80 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 2.51 (s, 3H)
38	A-38		Et	13.87 (bs, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 2.93 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.7 Hz)
39	A-39	Me		13.93 (bs, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.30 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.70 (s, 1H), 2.50 (s, 1H)
40	A-40		H	13.92 (bs, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.19 (d, 4H, J = 8.8 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.05 (s, 1H), 4.17 (s, 2H)
41	A-41		Me	13.15 (s, 1H), 8.92 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H)
42	A-42		COOMe	13.90 (bs, 1H), 13.31 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.80 - 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)
43	A-43		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	13.92 (bs, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.33 (t, 2H, J = 6.6 Hz)
44	A-44		Me	13.92 (bs, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)
45	A-45		CON(Me) <sub>2</sub>	13.96 (bs, 1H), 13.15 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
46	A-46		CONH <sub>2</sub>	13.94 (bs, 1H), 13.10 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 - 7.81 (m, 5H), 7.52 (bs, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H)

表 6





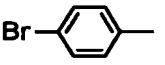
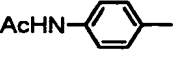
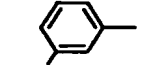
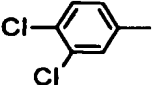

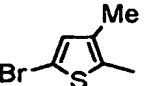
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
47	A-47		CONHMe	13.90 (bs, 1H), 13.11 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.18 (q, 1H, J = 4.7 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 - 7.74 (m, 3H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 2.71 (d, 3H, J = 4.7 Hz)
48	A-48		*-CH <sub>2</sub> -	13.95 (bs, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 3.92 (s, 2H)
49	A-49		*-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	13.92 (bs, 1H), 12.85 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 - 7.77 (m, 4H), 7.18 - 7.32 (m, 3H), 2.96 - 3.05 (m, 4H)
50	A-50		*-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	13.89 (bs, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.19 - 7.34 (m, 3H), 72.96 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.78 - 2.81 (m, 2H), 2.07 - 2.15 (m, 2H)
51	A-51		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	13.95 (bs, 1H), 12.90 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.33 (t, 2H, J = 6.8 Hz)
52	A-52		H	13.99 (bs, 1H), 12.92 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.59 (s, 1H), 2.07 (s, 3H)
53	A-53		H	13.98 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.23 - 8.27 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.69 - 7.72 (m, 3H)
54	A-54	H		13.90 (bs, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 2H)
55	A-55	H		13.87 (bs, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 1H)
56	A-56		H	13.89 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)

表 7

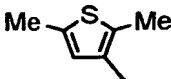
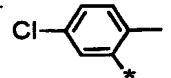

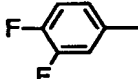
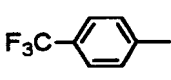
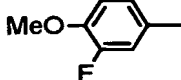
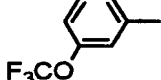
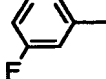
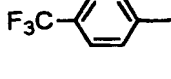
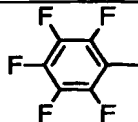
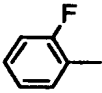
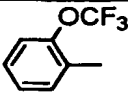
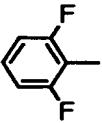
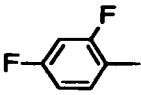
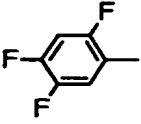
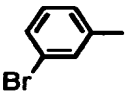

実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
57	A-57		H	13.89 (bs, 1H), 12.77 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
58	A-58		*-OCH <sub>2</sub> -	14.03 (bs, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.54 (s, 2H)
59	A-59		*-SCH <sub>2</sub> -	13.84 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.34 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 4.32 (s, 2H)
60	A-60		H	13.93 (bs, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H)
61	A-61		H	13.94 (bs, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.18 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H)
62	A-62		H	13.94 (bs, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 6H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)
63	A-63		H	13.95 (bs, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.00 - 8.02 (m, 1H), 7.94 - 7.96 (m, 6H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.60 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.34 - 7.36 (m, 1H)
64	A-64		H	13.97 (bs, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.26 - 7.84 (m, 6H), 7.72 (s, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H)
65	A-65		CO <sub>2</sub> Me	13.40 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 3.77 (s, 3H)
66	A-66		H	8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)

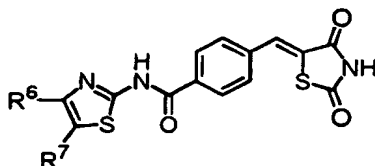
表 8

実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
67	A-67		H	13.96 (bs, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.09 - 8.15 (m, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, j = 2.5 Hz), 7.31 - 7.45 (m, 3H)
68	A-68		H	13.96 (bs, 1H), 12.96 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.62 - 7.78 (m, 6H), 7.35 (s, 1H)
69	A-69		H	13.93 (bs, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 2H)
70	A-70		H	13.95 (bs, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.09 - 7.18 (m, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H)
71	A-71		H	13.96 (bs, 1H), 12.94 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.67 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 2.5 Hz)
72	A-72		H	13.99 (bs, 1H), 12.92 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.19 (t, 2H, J = 1.6 Hz), 7.95 - 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.42 (t, 1H, J = 8.0 Hz)
73	A-73		H	13.97 (bs, 1H), 12.95 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 - 7.84 (m, 8H)



ロダニンの代わりに 1,4-チアゾリジンジオンを用いることにより化合物(B-1)～化合物(B-25)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 9 ～ 1 1 に示した。

表 9



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
74	B-1		H	12.92 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.95 - 7.98 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H)
75	B-2		H	12.89 (s, 1H), 12.75 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.97 - 8.02 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 2H)
76	B-3		H	12.92 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 7.1 Hz)
77	B-4		H	12.91 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.98 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.5 Hz)
78	B-5		H	12.89 (s, 1H), 12.75 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.34 (s, 3H)
79	B-6		H	12.94 (s, 1H), 12.74 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 7H), 7.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 7.5 Hz)
80	B-7		H	12.89 (s, 1H), 12.76 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.80 (s, 3H)
81	B-8		H	12.85 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.59 (s, 1H)

表 1 0

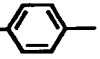
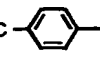
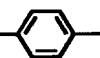
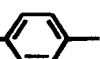
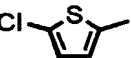

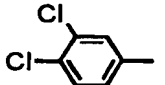
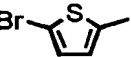
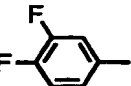
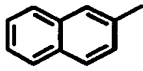
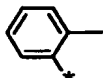
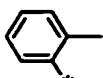

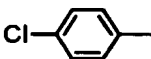
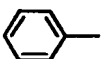
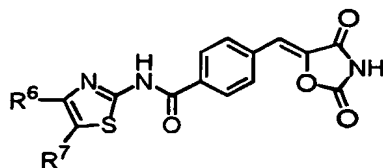
実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
82	B-9	t-Bu	H	12.70 (s, 1H), 8.20 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.84 (s, 1H), 1.31 (s, 9H)
83	B-10	t-Bu- 	H	12.90 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 1.32 (s, 9H)
84	B-11	MeOOC- 	H	12.97 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.08 (dd, 4H, J = 18.9 Hz, 8.8 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.81 (s, 3H)
85	B-12	n-Pen- 	H	12.89 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.27 - 1.36 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, J = 7.8 Hz)
86	B-13	O <sub>2</sub> N- 	H	13.03 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.34 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J = 8.5 Hz)
87	B-14	Cl- 	H	12.89 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 3.9 Hz)
88	B-15		H	12.89 (s, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.83 - 7.84 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.62 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H)
89	B-16	Cl- 	H	12.92 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz)
90	B-17	Br- 	H	12.99 (s, 1H), 12.75 (bs, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.55 (m, 4H), 7.73 (m, 1H)
91	B-18	F- 	H	12.91 (s, 1H), 12.76 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.96 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.52 (m, 1H)

表 1 1

実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
92	B-19		H	12.99(s, 1H), 12.75 (bs, 1H), 8.38 (1H, m), 8.26 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.99 (m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.56 (m, 4H), 7.73 (m, 1H)
93	B-20	H	H	12.72 (bs, 2H), 8.22 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.75 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J=3.6 Hz),
94	B-21		*-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	12.84 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.18 - 7.32 (m, 3H), 2.96 - 3.05 (m, 4H)
95	B-22		*-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	12.75 (s, 2H), 8.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.19 - 7.33 (m, 3H), 2.96 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.78 - 2.82 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 2H)
96	B-23		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	12.86 (s, 1H), 12.74 (bs, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.32 (t, 2H, J = 6.8 Hz)
97	B-24		Me	12.76 (s, 1H), 12.70 (bs, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 2.51 (s, 1H)
98	B-25		CH <sub>2</sub> Me	12.77 (s, 1H), 12.70 (bs, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 2.93 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

ロダニンの代わりに 1,4-オキサゾリジンジオンを用いることにより化合物(C-1)～化合物(C-9)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 1 2 に示した。

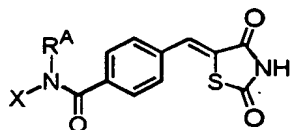
表 1 2



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
99	C-1		H	12.88 (s, 1H), 12.54 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.91 - 7.97 (m, 4H), 7.72 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.83 (s, 1H)
100	C-2		H	12.96(s, 1H), 12.54 (bs, 1H), 8.22 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.04 - 8.13 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 6.84 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)
101	C-3		H	12.89 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.89 - 8.03 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 6.83 (s, 1H)
102	C-4		H	12.96(s, 1H), 12.55 (bs, 1H), 8.20 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 3.8 Hz), 6.83 (s, 1H)
103	C-5		*-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	12.81 (s, 1H), 12.54 (bs, 1H), 8.21 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.18 - 7.32 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 2.95 - 3.05 (m, 4H)
104	C-6		*-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	12.72 (s, 1H), 12.56 (bs, 1H), 8.20 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.20 - 7.34 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 2.97 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.79 - 2.81 (m, 2H), 2.09 - 2.13 (m, 2H)
105	C-7		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	12.83 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 8.28 - 7.35 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.91 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.34 (t, 2H, J = 6.9 Hz)
106	C-8		Me	12.75 (s, 1H), 12.53 (bs, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.82 (s, 1H), 2.51 (s, 3H)
107	C-9		CH <sub>2</sub> Me	12.74 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.62 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.93 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.30 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

第 3 工程で化合物(4)の代わりに市販のアミンを用いることにより化合物(D-1)～化合物(D-20)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 1 3 ～ 1 5 に示した。

表 1 3



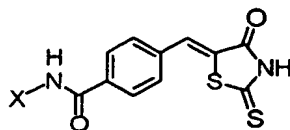
実施例 番号	化合物 番号	X	RA	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
108	D-1		H	7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.86 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.70 (1H, br.s)
109	D-2		H	7.21 (2H, dd, J = 8.7 Hz, J <sub>H-F</sub> = 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.42 (1H, s), 12.72 (1H, bs)
110	D-3		H	1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 8.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 8.1 Hz), 7.60 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.58 (1H, s), 10.43 (1H, s), 12.72 (1H, bs)
111	D-4		H	1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (3H, s), 3.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.56 (2H, t, 5.4 Hz), 3.68 (2H, m), 6.44 (1H, bs), 6.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1H, s)
112	D-5		Ph	6.95 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.23 (3H, m), 7.38 (6H, m), 7.60 (2H, m), 7.69 (2H, m), 7.77 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.25 (1H, s), 12.66 (1H, bs)
113	D-6		Me	3.47 (3H, s), 7.41 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.47 (4H, m), 7.58 (3H, m), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (2H, m), 12.62 (1H, bs)
114	D-7		H	3.83 (3H, s), 7.07 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.75 (1H, s), 12.88 (1H, s)
115	D-8		H	7.58 (3H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (2H, m), 7.95 (3H, m), 8.06 (2H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.72 (1H, s), 12.72 (1H, bs)
116	D-9		H	4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (1H, m), 7.33 (4H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.69 (1H, bs)



表 1 4

実施例 番号	化合物 番号	X	R <sup>A</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
117	D-10		H	2.47 (3H, s), 7.27 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 (4H, m), 7.85 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 9.0 Hz), 12.60 (1H, bs)
118	D-11		H	12.45 (bs, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, 8.7 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.50 - 1.61 (m, 2H), 1.25 - 1.37 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz)
119	D-12		H	13.94 (bs, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.88 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.53 (m, 3H), 6.96 (s, 3H)
120	D-13		H	3.893 (3H, s), 7.026 (1H, s), 7.756 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.851 (1H, s), 8.028-8.100 (4H, m), 8.156 (2H, d, J=8.4 Hz), 12.277 (1H, s), 12.714 (1H, br)
121	D-14		H	7.556 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 7.730- 7.769 (4H, m), 7.865 (1H, s), 7.943 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.236 (2H, d, J=8.4 Hz), 12.732 (1H, s), 12.963 (1H, br)
122	D-15		H	7.019 (1H, br), 7.332-7.381(1H, m), 7.467 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.711- 7.785(4H, m), 7.862 (1H, s), 8.147 (2H, d, J=8.7 Hz) 11.024 (1H, s), 12.5 (1H, br)
123	D-16		H	3.879 (3H, s), 7.107 (1H, s), 7.732 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.861 (1H, s), 7.933 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.036 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.152 (2H, d, J=8.4 Hz), 11.124 (1H, s), 12.711 (1H, br)
124	D-17		H	7.31-7.37 (2H, m), 7.735 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.86-7.83(2H, m), 7.871 (1H, s), 8.149-8.178 (3H, m), 8.298 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.73 (1H, s), 11.058 (1H, s), 12.707 (1H, br)
125	D-18		H	1.352 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.350 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.728 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.862 (1H, s), 7.919 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.062 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.164 (2H, d, J=8.7 Hz), 11.119 (1H, s), 12.716 (1H, br)

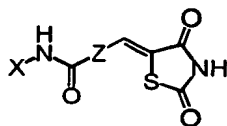
表 1 5



実施例 番号	化合物 番号	X	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
126	D-19		13.98(bs, 1H), 11.82(s, 1H), 8.15(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.80(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.72(s, 1H), 7.65(d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.43(t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.39(s, 1H), 7.30(t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.30(s, 1H).
127	D-20		12.1(bs, 2H), 11.9(bs, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40(d, 2 H, J = 8.5 Hz)

テレフタルアルデヒド酸メチルの代わりに 5-ホルミルフランカルボン酸メチル、5-ホルミルチオフェンカルボン酸メチルおよび 4-ホルミルニコチン酸メチルを用いることにより化合物(E-1)～化合物(E-5)を実施例 1 に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表 1 6 に示した。

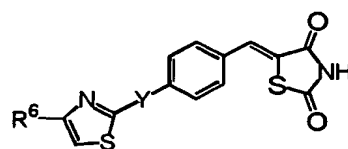
表 1 6



実施例 番号	化合物 番号	X	Z	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
128	E-1			7.23 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.6 (1H, br), 12.92 (1H, s)
129	E-2			7.69-7.73 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 4.2 Hz), 12.7 (1H, br), 13.06 (1H, s)
130	E-3			3.87 (3H, s), 7.72 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.91 (1H, s), 8.02-8.10 (5H, m), 8.34 (1H, d, J = 4.2 Hz), 12.7 (1H, br), 13.11 (1H, s)
131	E-4			13.75 (bs, 1H), 13.08 (s, 1H), 9.37 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.56 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, 2.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz)
132	E-5			13.77 (bs, 1H), 13.15 (s, 1H), 9.48 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 8.57 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 8.02 - 8.12 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)

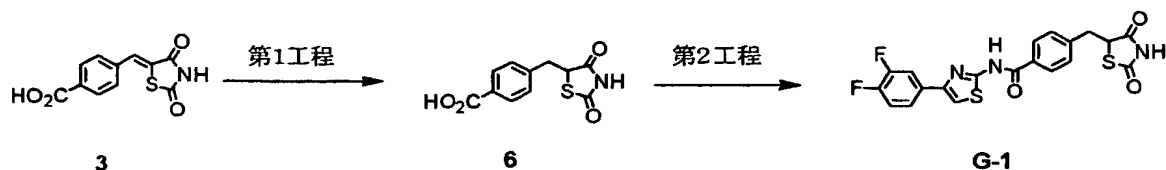
テレフタルアルデヒド酸メチルの代わりに4-ホルミルフェノキシ酢酸メチルおよび4-ホルミルケイ皮酸メチルを用いることにより化合物(F-1)～化合物(F-4)を実施例1に記載の方法と同様の方法で合成した。物理恒数を表17に示した。

表 1 7



実施例 番号	化合物 番号	R <sup>6</sup>	Y	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
133	F-1			4.50 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (2H, d, 8.7 Hz), 7.76 (1H, s), 7.88-7.918 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.52 (1H, br), 12.60 (1H, s)
134	F-2			3.87 (3H, s), 5.00 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.01-8.08 (4H, m), 12.50 (1H, br), 12.65 (1H, s)
135	F-3			3.87 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.66-7.88 (7H, m), 8.01-8.10 (4H, m), 12.64 (1H, s)
136	F-4			6.99 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.65-7.79 (7H, m), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.58 (1H, s)

## 実施例 1 3 7



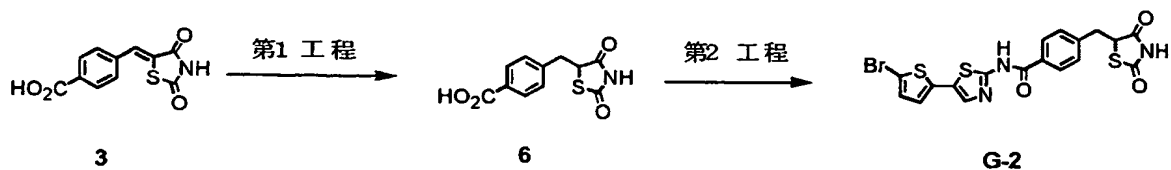
## (第 1 工程)

- 5 実施例 1 - 第 2 工程で合成した化合物(3)(1.10 g)をメタノール (300 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.55 g) を加え水素雰囲気下で攪拌した。パラジウム炭素をろ過し、溶媒を減圧溜去し、化合物(6)を 1.05 g 得た。
- $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.46 (bs, 1H), 7.99 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 4.95 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz, 4.5 Hz), 3.45 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz, 4.5 Hz), 3.22 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz, 9.0 Hz)
- 10

## (第 2 工程)

- 化合物(6)(1.0 g)をジオキサン(20 ml)および塩化チオニル(10 ml)に 100°C で加熱溶解した。溶媒を減圧溜去し、カルボン酸塩化物を得た。得られたカルボン酸塩化物は生成せずにそのまま用いた。カルボン酸塩化物(286 mg)、2-アミノ-4-(3',4'-ジフルオロフェニル)チアゾール (212 mg) をジオキサン(50 ml)に溶解し、ピリジン(121  $\mu$  l)を加え 2 時間 100°C で加熱した。溶媒を減圧溜去し、残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル; 2:1) で精製して化合物 (G-1) を得た。
- 20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.75 (s, 1H), 12.11 (bs, 1H), 8.08 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.80 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 5.01 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz, 4.7 Hz), 3.48 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz, 4.7 Hz), 3.26 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz, 8.8 Hz)

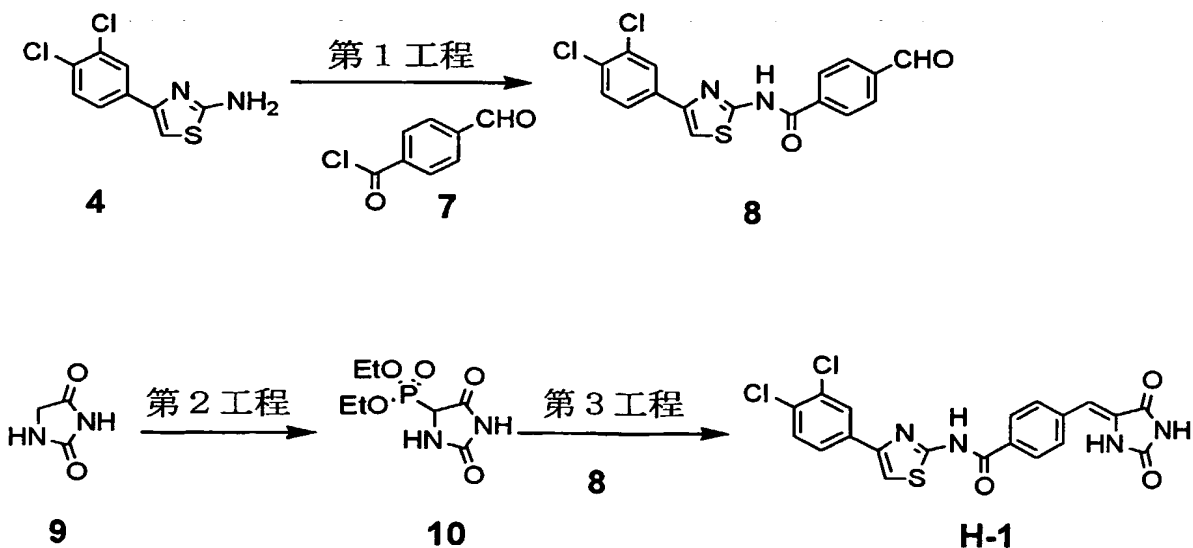
## 実施例 1 3 8



2-アミノ-4-(3',4'-ジフルオロフェニル)チアゾールの代わりに2-アミノ-5-(5'-  
 5 ブロモチオフェニル)チアゾールを用いることにより化合物(G-2)を実施例 1 3 7  
 に記載の方法と同様の方法で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.81 (s, 1H), 12.10 (bs, 1H), 8.08 (d, 2H,  $J = 8.2$   
 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.40 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 7.24 (d, 1H,  
 $J = 4.1$  Hz), 5.01 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz, 4.4 Hz), 3.58 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz, 4.4 Hz),  
 10 3.25 (dd, 1H,  $J = 14.0$  Hz, 8.8 Hz)

## 実施例 1 3 9



15 (第 1 工程)

p-ホルミル安息香酸(3.0 g)をクロロホルム(30 ml)および塩化チオニル(6 ml)に



懸濁させ、DMF を 1 滴加え還流加熱した。溶解を確認して溶媒を減圧溜去し、化合物(7)を 3.0 g 得た。得られた化合物(7)は反応にそのまま用いた。化合物(4)(2.52 g)を DMF に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(0.45 mg)を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、化合物 (7) を 1.36 g 加えた。30 分間攪拌後、反応液にメタノールでクエンチして 1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、溶媒を溜去しクロロホルムから結晶かして化合物(8)を 1.06 g 得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) 13.04 (bs, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 8.22 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 8.07 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.95 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz, 2.1 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz).

10

#### (第 2 工程)

ヒダントイン(2.0 g) を酢酸に溶解し、85℃で臭素(1.3 ml)を滴下した。30 分間 85℃で加熱攪拌した後 30℃に冷却して、40-45℃を保ちながらトリエチルホスファイト(4.8 ml)を加えた。室温で 90 分間攪拌した後、エーテルを加え、生成した結晶をろ過して化合物(10)を 1.1 g 得た。

15

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) 10.91 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H,  $J = 14.7$  Hz, 1.2 Hz), 4.04 - 4.13 (m, 4H), 1.25 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz).

#### (第 3 工程)

エタノール(1 m l)にナトリウム(10 mg)を加え室温で攪拌した。ナトリウムの溶解を確認した後、化合物(10)(108 mg)加え、室温で 10 分間攪拌した後、化合物(10)(159 mg)を加え室温で攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残さをメタノールより再結晶して化合物 (H-1) を得た。化合物 (H-1) は E 体と Z 体の混合物として得られた。

20

25 E 体 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.81 (bs, 1H), 10.76 (bs, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.22

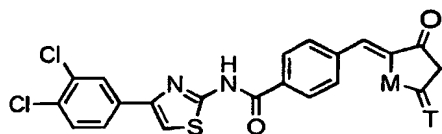
(d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 8.15 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.95 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz, 2.4 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 6.48 (s, 1H).

Z 体 :

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.35 (bs, 1H), 11.26 (bs, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.22  
5 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 8.10 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 8.05 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.95 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz, 2.4 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 6.38 (s, 1H).

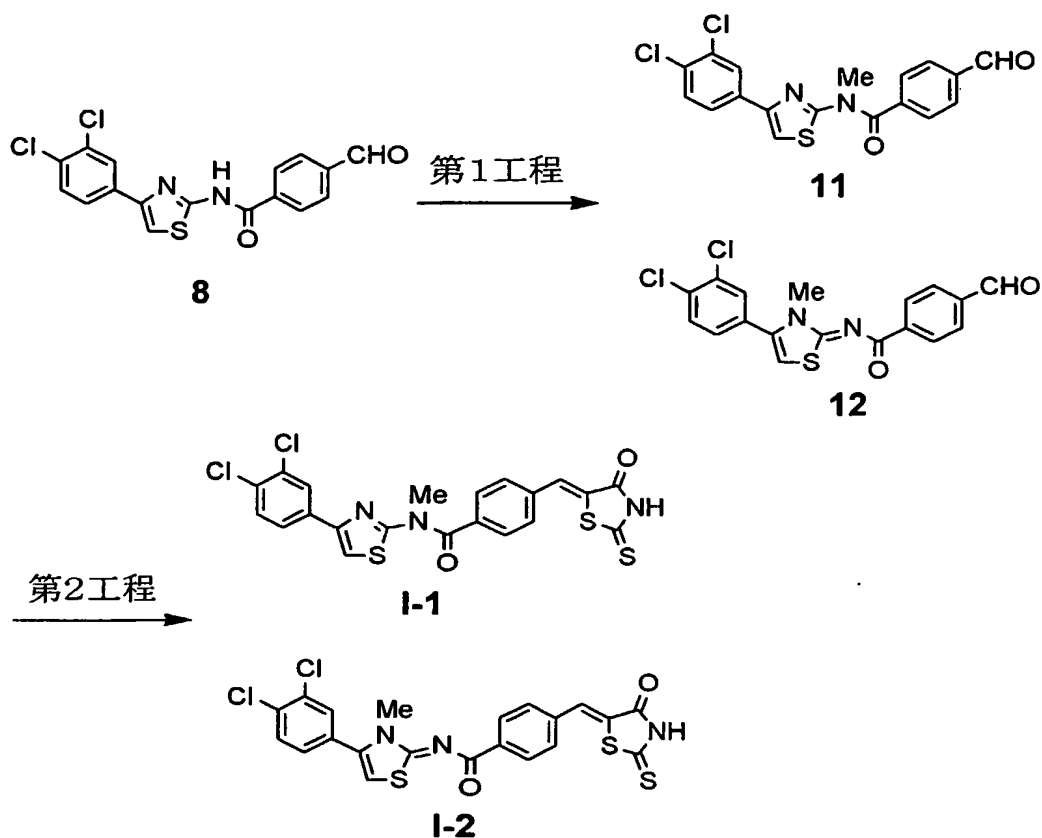
上記の反応と同様の反応を行い、化合物(H-2)～(H-5)を合成した。物理恒数を表 18 に示した。

表 1 8



実施例 番号	化合物 番号	M	T	$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ) ppm (DMSO d-6)
140	H-2	NH	S	12.85 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H), 12.33 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.16 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.91 - 7.97 (m, 4H), 7.73 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.54 (s, 1H)
141	H-3	$\text{CH}_2$	O	12.88 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.20 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz)
142	H-4	NMe	O	9.48 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (dd, 4H, $J = 13.2$ Hz, 7.8 Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.47 (s, 1H), 2.71 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz)
143	H-5	O	S	12.91 (s, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 3H), 7.93 - 8.01 (m, 4H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.57 (s, 1H)

## 実施例 144、145



## (第1工程)

- 5 実施例 139 - 第1工程に従って調製した化合物(8)(0.2 g)を DMF に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(32 mg)を加えた。室温で 30 分間攪拌後、ヨウ化メチル(0.2 ml)を加え 1 時間攪拌した。反応液を冷水でクエンチして酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧溜去後、残さはカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル; 4 : 1) で生成して化合物 (11) を 100 mg、化合物(12)を 33 mg 得た。

## 10 化合物(11)

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) 10.12 (s, 1H), 8.22 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 8.07 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H,  $J = 8.1$  Hz, 2.1 Hz), 7.89 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 3.63 (s, 3H).

化合物(12)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 10.16 (s, 1H), 8.49 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.97 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.61 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.27 (dd, 1H,  $J = 8.2$  Hz, 2.2 Hz), 6.67 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

5

(第2工程)

化合物(11)(84 mg)、ロダニン(32 mg)をトルエン(4 ml)に溶かし、1M ピペリジントルエン溶液(20  $\mu$  l)および 1M 酢酸トルエン溶液(20  $\mu$  l)を加え一時間還流加熱した。冷却後生成した結晶を濾取し、化合物(I-1)を 77 mg 得た。

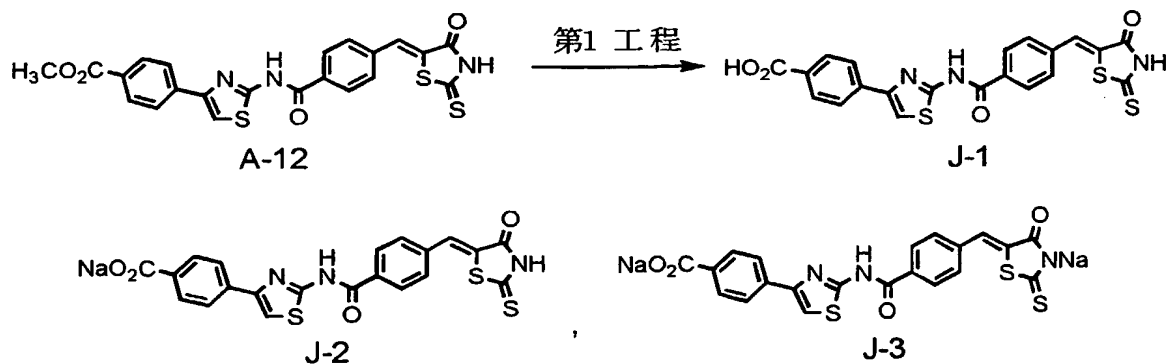
10  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 13.85 (bs, 1H), 8.21(d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 8.003 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz, 2.1 Hz), 7.83 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.76 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.72 (s, 1H), 7.71 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 3.65 (s, 3H).

化合物(12)(42 mg)、ロダニン(16 mg)をトルエン(2 ml)に溶かし、1M ピペリジントルエン溶液(10  $\mu$  l)および 1M 酢酸トルエン溶液(10  $\mu$  l)を加え 2 時間還流加熱した。冷却後生成した結晶を濾取し、化合物(I-2)を 36 mg 得た。

15

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 13.90 (bs, 1H), 8.36 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.93 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.83 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.72 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H,  $J = 8.2$  Hz, 1.9 Hz), 3.75 (s, 3H).

20 実施例 1 4 6、1 4 7、1 4 8



実施例 1 の方法で調製した化合物(A-12)(120 mg)をジオキサン(5 ml)、1 規定か  
性ソーダ(5 ml)に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。1 規定塩酸 (5 ml)で酸性にし  
て、溶媒を減圧溜去した。残さは水で洗い、DMF-メタノールで再結晶をして化  
5 合物(J-1)を 72 mg 得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.20 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.98 (s, 4H), 7.74 (s, 1H),  
7.64 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.22 (s, 1H).

化合物(I-1)を 1 当量のか性ソーダで中和して化合物(J-2)を得た。

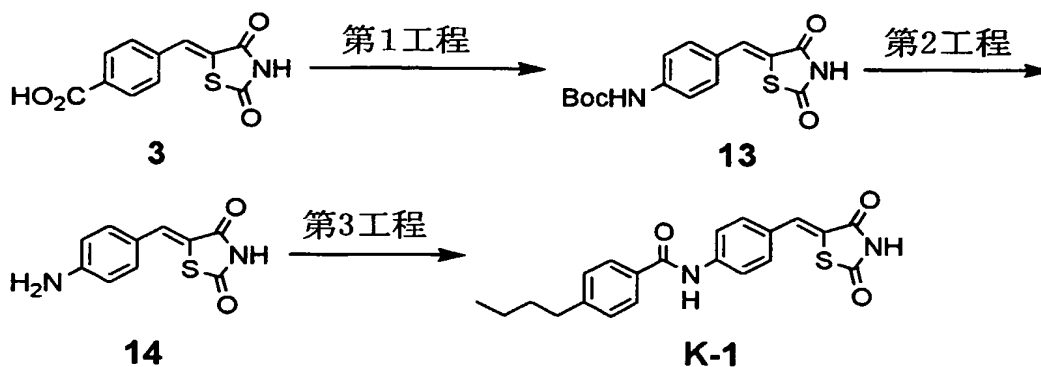
10  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.92 (bs, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.25 (d, 2H,  $J = 8.4$   
Hz), 8.01 - 8.10 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.71 (s, 1H).

化合物(J-1)を 2 当量のか性ソーダで中和して化合物(I-3)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.20 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.93 (dd, 4H,  $J = 11.4$  Hz,  
8.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.21 (s, 1H).

15

#### 実施例 1 4 9



(第 1 工程)

20 実施例 1 - 第 2 工程で合成した化合物(3)(10 g)を tert-ブタノール(200 ml)およ  
びジオキサン(66 ml)に溶解し、トリエチルアミン(5.6 ml)、ジフェニルりん酸ア

ジド(8.63 ml)を加えて、2時間還流加熱した。溶媒溜去後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒溜去後残さは再結晶(酢酸エチル)により精製し、化合物(13)を 4.41 g 得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 12.50 (bs, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 1.49 (s, 9H).

(第2工程)

化合物(13)(3.15 g)をトリフルオロ酢酸(15 ml)に溶解し、15分間室温で攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残さをジイソプロピルエーテルより結晶化して、化合物(14)を 2.10 g 得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 12.29 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

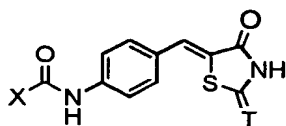
(第3工程)

化合物(14)(220 mg)をジオキサン(50 ml)に溶解し、ピリジン(121 μl)、塩化4-n-ブチル安息香酸(187 μl)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残さにメタノール(6 ml)、水(2 ml)を加え生成した結晶を濾別した。メタノールで再結晶して化合物(K-1)を 232 mg 得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 12.56 (bs, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.59 (quant, 2H, J = 7.5 Hz), 1.32 (sexth, 2H, J = 7.2 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

上記の反応と同様の反応を行い、化合物(K-2)～(K-29)を合成した。物理恒数を表19～22に示した。

表 1 9



実施例 番号	化合物 番号	X	T	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
150	K-2		O	12.56 (bs, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 - 8.12 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 4H)
151	K-3		O	10.35 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.75 (s, 1H), 8.52 - 7.75 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.15 (s, 2H)
152	K-4		O	12.55 (bs, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.32 - 7.50 (m, 5H), 7.16 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.22 (s, 2H)
153	K-5		O	12.56 (bs, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.76 - 7.79 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H)
154	K-6		O	12.56 (bs, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.60 (quant, 2H, J = 7.2 Hz), 1.29 (bs, 6H), 0.84 - 0.88 (m, 3H)
155	K-7		O	12.55 (bs, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.96 (d, 4H, J = 9.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.12 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 6.9 Hz)
156	K-8		O	12.56 (bs, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.58 - 1.62 (m, 2H), 1.24 - 1.27 (m, 8H), 0.83 - 0.88 (m, 3H)
157	K-9		O	12.55 (bs, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.70 - 7.76 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.32 (s, 1H), 2.31 (s, 1H)
158	K-10		O	12.55 (bs, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.93 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 8.8 Hz)



表 2 0

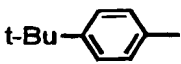
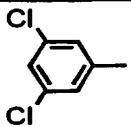
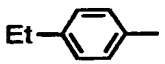
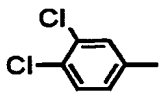
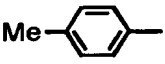
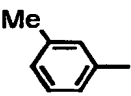
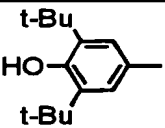
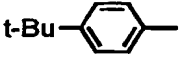
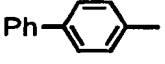
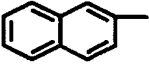
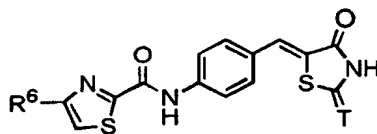
実施例 番号	化合物 番号	X	T	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
159	K-11		O	12.56 (bs, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 1.33 (s, 9H)
160	K-12		O	12.57 (bs, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 9.0 Hz)
161	K-13		O	12.55 (bs, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.69 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 1.22 (t, 3H, J = 7.7 Hz)
162	K-14		O	12.59 (bs, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 9.0 Hz)
163	K-15		O	12.55 (bs, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.37 (s, 3H)
164	K-16		S	13.79 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.24 - 7.44 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)
165	K-17		S	13.79 (bs, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.75 (s, 1H), 1.44 (s, 1H)
166	K-18		S	10.50 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.55 (s, 1H), 1.33 (s, 9H)
167	K-19		S	13.79 (bs, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H)
168	K-20		S	13.81 (bs, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 - 8.13 (m, 6H), 7.63 - 7.68 (m, 5H)

表 2 1

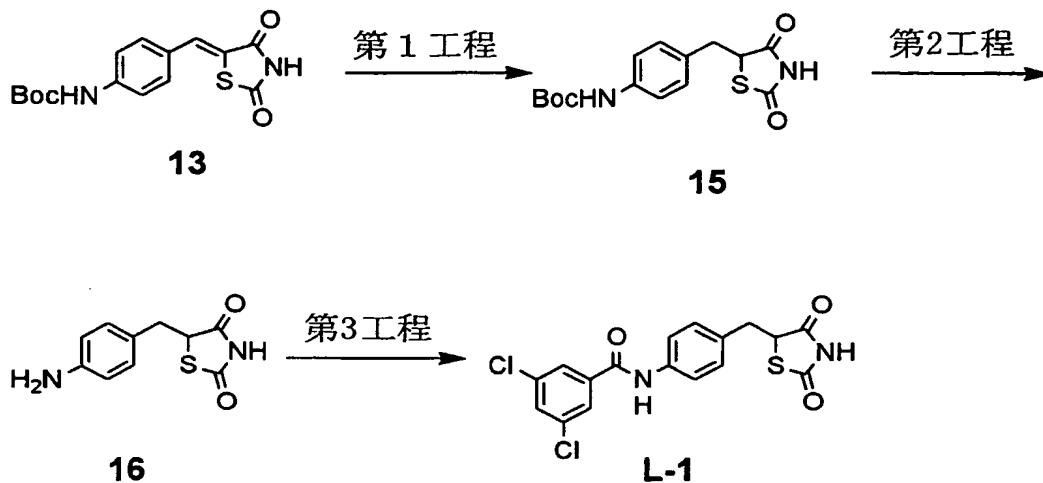
実施例 番号	化合物 番号	X	T	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
169	K-21		S	13.79 (bs, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.15 (s, 2H)
170	K-22		S	13.79 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 2.70 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.22 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
171	K-23		S	13.79 (bs, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.57 - 1.64 (m, 2H), 1.26 - 1.38 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.1 Hz)
172	K-24		S	13.80 (bs, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.65 (s, 1H)
173	K-25		S	13.80 (bs, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 1.6 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 1.9 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.61 (s, 1H)
174	K-26		S	13.78 (bs, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 2.40 (s, 3H)

表 2 2



実施例 番号	化合物 番号	X	T	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
175	K-27		O	12.57 (bs, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 - 8.19 (m, 2H), 8.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 1H)
176	K-28		O	12.58 (bs, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.15 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 1.9 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.8 Hz)
177	K-29		S	13.82 (bs, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.16 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz), 8.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.63 (s, 1H)

## 実施例 1 7 8



## (第 1 工程)

5 実施例 1 4 9 - 第 1 工程で合成した化合物(13)(1.7 g) をジオキサン(200 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.7 g)を加え水素雰囲気下で攪拌した。パラジウム炭素をろ過し、溶媒を減圧溜去し、化合物(15)を 1.39 g 得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.38 (s, 1H), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 6.54 (s, 1H), 4.50 (dd, 1H,  $J = 9.3$  Hz, 3.9 Hz), 3.46 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz, 3.9 Hz), 3.22 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz, 9.3 Hz), 1.52 (s, 9H).

## (第 2 工程)

化合物(15)(4.23 g)を塩化メチレン(20 ml)およびトリフルオロ酢酸(10 ml)に溶解し、15 分間室温で攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残さをジイソプロピルエーテルより結晶化して、化合物(16)を 3.8 g 得た。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 7.25 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.09 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 4.90 (dd, 1H,  $J = 8.7$  Hz, 4.5 Hz), 4.35 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz, 4.5 Hz), 3.12 (dd, 1H,  $J = 14.4$  Hz, 8.7 Hz).

## (第3工程)

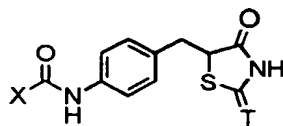
化合物(16)(220 mg)をジオキサン(50 ml)に溶解し、ピリジン(121  $\mu$  l)、塩化 3,5-ジクロロ安息香酸(180  $\mu$  l)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残さをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル; 2:1)で生成して化合物 (L-1)を 103 mg 得た。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) 12.02 (bs, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.97 (d, 2H,  $J = 1.9$  Hz), 7.87 (t, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.24 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 4.91 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz, 4.4 Hz), 3.36 (dd, 1H,  $J = 14.3$  Hz, 4.4 Hz), 3.12 (dd, 1H,  $J = 14.3$  Hz, 8.8 Hz)

10

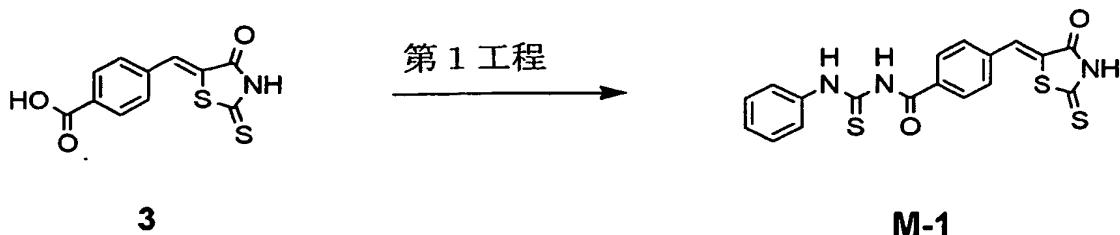
上記の反応と同様の反応を行い、化合物(L-2)～(L-3)を合成した。物理恒数を表 2 3 に示した。

表 2 3



実施例 番号	化合物 番号	X	T	<sup>1</sup> H-NMR (δ) ppm (DMSO d-6)
179	L-2		O	12.04 (bs, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.92 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, 4.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 14.4 Hz, 4.4 Hz), 3.12 (dd, 1H, J = 14.4 Hz, 8.9 Hz)
180	L-3		O	12.05 (bs, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.91 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 4.5 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 13.8 Hz, 4.5 Hz), 3.10 (dd, 1H, J = 13.8 Hz, 9.0 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.58 (quant, 2H, J = 8.1 Hz), 1.26 - 1.37 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

## 実施例 181

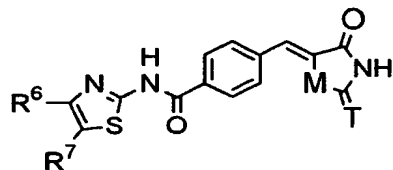


## (第1工程)

- 5 実施例 1 - 第 2 工程で合成した化合物(3)(3 g)をジオキサン(20 ml)および塩化チオニル(10 ml)に 100℃で加熱溶解した。溶媒を減圧溜去し、カルボン酸塩化物を得た。得られたカルボン酸塩化物は生成せずにそのまま用いた。カルボン酸塩化物(143 mg)、チオシアン酸アンモニウム(42 mg)をジオキサン(25 ml)に溶解し、室温で 15 分攪拌の後に 3,4-ジクロロアニリンを加えた。室温で 1 時間反応した後、
- 10 溶媒を減圧溜去し、残さにメタノール(6 ml)、水(2 ml)を加え生成した結晶を濾別した。DMF で再結晶して化合物(M-1)を 104 mg 得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.91 (bs, 1H), 12.49 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 3H), 7.63 - 7.76 (m, 5H).

- 15 上記の方法と同様の反応を行うことにより、以下に示す化合物を合成することができる。



以下の略号を使用する。

- Me:メチル、Et:エチル、nPr:n-プロピル、iPr:イソブチル、nBu:n-ブチル、
- 20 iBu:イソブチル、tBu:t-ブチル、Pen:n-ペンチル、Ph:フェニル、Bn:ベンジル、Bz:ベンゾイル、Ac:アセチル、diF:ジフルオロ、diCl:ジクロロ、diBr:ジブロ

モ、diI:ジヨード、diMe:ジメチル、thiophene:チオフェン、thienyl:チエニル、  
 Py:ピリジル、pyridine:ピリジン、pyridinium:ピリジニウム、Quinoline:キノリ  
 ン、Benzodioxole:ベンゾジオキソール、pyrazinyl:ピラジニル、pyrrolyl:ピロリ  
 ル、pyrrole:ピロール、oxide:オキシド、indole:インドール、imidazolyl:イミダ  
 5   ゾリル、morpholino:モルホリノ、piperazinyl:ピペラジニル、furyl:フリル、furan:  
 フラン、thiazolyl:チアゾリル、benzodioxin:ベンゾジオキシン、および  
 benzo[b]furan:ベンゾ [ b ] フラン

(化合物 No: R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, M, T) = (N-1: Ph, Me, S, S), (N-3: 4-Br-Ph, Me, S, S), (N-  
 4: 4-Me-Ph, Me, S, S), (N-5: 4-Ph-Ph, Me, S, S), (N-6: 4-OMe-Ph, Me, S, S),  
 10 (N-7: 4-tBu-Ph, Me, S, S), (N-8: 4-COOMe-Ph, Me, S, S), (N-9: 4-Pen-Ph, Me, S,  
 S), (N-10: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-11: 5-Cl-thiophene-2-yl, Me, S, S), (N-12:  
 3-Thienyl, Me, S, S), (N-13: 2-Py, Me, S, S), (N-14: 3-Py, Me, S, S), (N-15: 4-Py,  
 Me, S, S), (N-16: 3,4-diF-Ph, Me, S, S), (N-17: 5-Br-thiophene-2-yl, Me, S, S),  
 (N-18: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-19: 4-CON(Me)H-Ph, Me, S, S), (N-20: 4-  
 15 CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-21: 4-iPrOC(=O)-Ph, Me, S, S), (N-22: 4-  
 nBuOC(=O)-Ph, Me, S, S), (N-23: 6-Me-pyridine-3-yl, Me, S, S), (N-24:  
 Quinoline-3-yl, Me, S, S), (N-25: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-26: 4-N(Ac)H-Ph, Me,  
 S, S), (N-27: 4-OH-Ph, Me, S, S), (N-28: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-29: 3,4-  
 di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Me, S, S), (N-30: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-31: 4-SH-Ph, Me,  
 20 S, S), (N-32: 4-SMe-Ph, Me, S, S), (N-33: 3,4-diBr-Ph, Me, S, S), (N-34: 4-  
 N(Me)H-Ph, Me, S, S), (N-35: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-36: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Me,  
 S, S), (N-37: 4-Et-Ph, Me, S, S), (N-38: 4-iPr-Ph, Me, S, S), (N-39: 4-nPr-Ph, Me,  
 S, S), (N-40: 4-nBu-Ph, Me, S, S), (N-41: 4-iBu-Ph, Me, S, S), (N-42: 3,4-  
 diMe-Ph, Me, S, S), (N-43: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Me, S, S), (N-44: N-Me-  
 25 pyridinium-4-yl, Me, S, S), (N-45: N-Me-pyridinium-3-yl, Me, S, S), (N-46: 5-  
 Me-Pyridine-2-yl, Me, S, S), (N-47: 2-Pyrazinyl, Me, S, S), (N-48: 3-Pyrrolyl,



Me, S, S), (N-49: 1-Me-pyrrole-3-yl, Me, S, S), (N-50: Pyridine N-oxide-4-yl, Me, S, S), (N-51: Pyridine N-oxide-3-yl, Me, S, S), (N-52: 6-OH-pyridine-3-yl, Me, S, S), (N-53: 6-SH-pyridine-3-yl, Me, S, S), (N-54: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Me, S, S), (N-55: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Me, S, S), (N-56: 4-CN-Ph, Me, S, S), (N-57: 4-CHO-Ph, Me, S, S), (N-58: 3-Cl-Ph, Me, S, S), (N-59: 3-Br-Ph, Me, S, S), (N-60: 3-F-Ph, Me, S, S), (N-61: 3-I-Ph, Me, S, S), (N-62: 4-I-Ph, Me, S, S), (N-63: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Me, S, S), (N-64: 3,4-diI-Ph, Me, S, S), (N-65: Indole-6-yl, Me, S, S), (N-66: 1-Ac-indole-6-yl, Me, S, S), (N-67: 1-Me-indole-6-yl, Me, S, S), (N-68: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Me, S, S), (N-69: 4-Morpholino-Ph, Me, S, S), (N-70: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Me, S, S), (N-71: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Me, S, S), (N-72: 2-Furyl, Me, S, S), (N-73: 5-Me-furan-2-yl, Me, S, S), (N-74: 5-Me-furan-2-yl, Me, S, S), (N-75: 2-Thiazolyl, Me, S, S), (N-76: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Me, S, S), (N-77: Benzo[b]furan-2-yl, Me, S, S), (N-78: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-79: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-80: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, S), (N-81: 6-Cl-pyridine-3-yl, Me, S, S), (N-82: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Me, S, S), (N-83: 5-Cl-pyridine-2-yl, Me, S, S), (N-84: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Me, S, S), (N-85: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Me, S, S), (N-86: Bn, Me, S, S), (N-87: 4-Cl-Bn, Me, S, S), (N-88: 4-Br-Bn, Me, S, S), (N-89: 4-F-Bn, Me, S, S), (N-90: 3,4-diCl-Bn, Me, S, S), (N-91: 3,4-diBr-Bn, Me, S, S), (N-92: 3,4-diF-Bn, Me, S, S), (N-93: 4-Cl-Bz, Me, S, S), (N-94: 3,4-diCl-Bz, Me, S, S), (N-95: 4-Br-Bz, Me, S, S), (N-96: 3,4-diBr-Bz, Me, S, S), (N-97: 4-F-Bz, Me, S, S), (N-98: 3,4-diF-Bz, Me, S, S), (N-99: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Me, S, S), (N-100: 4-CN-Bn, Me, S, S), (N-101: Ph, Et, S, S), (N-102: 4-F-Ph, Et, S, S), (N-103: 4-Br-Ph, Et, S, S), (N-104: 4-Me-Ph, Et, S, S), (N-105: 4-Ph-Ph, Et, S, S), (N-106: 4-OMe-Ph, Et, S, S), (N-107: 4-tBu-Ph, Et, S, S), (N-108: 4-COOMe-Ph, Et, S, S), (N-109: 4-Pen-Ph, Et, S, S), (N-110: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-111: 5-Cl-thiophene-2-yl, Et, S, S), (N-112: 3-Thienyl, Et,

S, S), (N-113: 2-Py, Et, S, S), (N-114: 3-Py, Et, S, S), (N-115: 4-Py, Et, S, S),  
(N-116: 3,4-diF-Ph, Et, S, S), (N-117: 5-Br-thiophene-2-yl, Et, S, S), (N-118:  
4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-119: 4-CON(Me)H-Ph, Et, S, S), (N-120: 4-  
CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-121: 4-iPrOC(=O)-Ph, Et, S, S), (N-122: 4-  
5 nBuOC(=O)-Ph, Et, S, S), (N-123: 6-Me-pyridine-3-yl, Et, S, S), (N-124:  
Quinoline-3-yl, Et, S, S), (N-125: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-126: 4-N(Ac)H-Ph, Et,  
S, S), (N-127: 4-OH-Ph, Et, S, S), (N-128: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-129:  
3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Et, S, S), (N-130: 3,4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-131: 4-SH-Ph,  
Et, S, S), (N-132: 4-SMe-Ph, Et, S, S), (N-133: 3,4-diBr-Ph, Et, S, S), (N-134:  
10 4-N(Me)H-Ph, Et, S, S), (N-135: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-136: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph,  
Et, S, S), (N-137: 4-Et-Ph, Et, S, S), (N-138: 4-iPr-Ph, Et, S, S), (N-139: 4-  
nPr-Ph, Et, S, S), (N-140: 4-nBu-Ph, Et, S, S), (N-141: 4-iBu-Ph, Et, S, S),  
(N-142: 3,4-diMe-Ph, Et, S, S), (N-143: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Et, S, S), (N-144:  
N-Me-pyridinium-4-yl, Et, S, S), (N-145: N-Me-pyridinium-3-yl, Et, S, S), (N-  
15 146: 5-Me-Pyridine-2-yl, Et, S, S), (N-147: 2-Pyrazinyl, Et, S, S), (N-148: 3-  
Pyrrolyl, Et, S, S), (N-149: 1-Me-pyrrole-3-yl, Et, S, S), (N-150: Pyridine N-  
oxide-4-yl, Et, S, S), (N-151: Pyridine N-oxide-3-yl, Et, S, S), (N-152: 6-OH-  
pyridine-3-yl, Et, S, S), (N-153: 6-SH-pyridine-3-yl, Et, S, S), (N-154: 1-Ac-  
pyrrole-3-yl, Et, S, S), (N-155: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Et, S, S), (N-156: 4-CN-Ph, Et, S, S),  
20 (N-157: 4-CHO-Ph, Et, S, S), (N-158: 3-Cl-Ph, Et, S, S), (N-159: 3-Br-Ph, Et, S,  
S), (N-160: 3-F-Ph, Et, S, S), (N-161: 3-I-Ph, Et, S, S), (N-162: 4-I-Ph, Et, S, S),  
(N-163: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Et, S, S), (N-164: 3,4-diI-Ph, Et, S, S), (N-165: Indole-6-yl,  
Et, S, S), (N-166: 1-Ac-indole-6-yl, Et, S, S), (N-167: 1-Me-indole-6-yl, Et, S, S),  
(N-168: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Et, S, S), (N-169: 4-Morphorino-Ph, Et, S, S),  
25 (N-170: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Et, S, S), (N-171: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Et, S,  
S), (N-172: 2-Furyl, Et, S, S), (N-173: 5-Me-furan-2-yl, Et, S, S), (N-174: 5-

Me-furan-2-yl, Et, S, S), (N-175: 2-Thiazolyl, Et, S, S), (N-176: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Et, S, S), (N-177: Benzo[b]furan-2-yl, Et, S, S), (N-178: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-179: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-180: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, S), (N-181: 6-Cl-pyridine-3-yl, Et, S, S), (N-182: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Et, S, S), (N-183: 5-Cl-pyridine-2-yl, Et, S, S), (N-184: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Et, S, S), (N-185: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Et, S, S), (N-186: Bn, Et, S, S), (N-187: 4-Cl-Bn, Et, S, S), (N-188: 4-Br-Bn, Et, S, S), (N-189: 4-F-Bn, Et, S, S), (N-190: 3,4-diCl-Bn, Et, S, S), (N-191: 3,4-diBr-Bn, Et, S, S), (N-192: 3,4-diF-Bn, Et, S, S), (N-193: 4-Cl-Bz, Et, S, S), (N-194: 3,4-diCl-Bz, Et, S, S), (N-195: 4-Br-Bz, Et, S, S), (N-196: 3,4-diBr-Bz, Et, S, S), (N-197: 4-F-Bz, Et, S, S), (N-198: 3,4-diF-Bz, Et, S, S), (N-199: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Et, S, S), (N-200: 4-CN-Bn, Et, S, S), (N-201: Ph, COOMe, S, S), (N-203: 4-Br-Ph, COOMe, S, S), (N-204: 4-Me-Ph, COOMe, S, S), (N-205: 4-Ph-Ph, COOMe, S, S), (N-206: 4-OMe-Ph, COOMe, S, S), (N-207: 4-tBu-Ph, COOMe, S, S), (N-208: 4-COOMe-Ph, COOMe, S, S), (N-209: 4-Pen-Ph, COOMe, S, S), (N-210: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-211: 5-Cl-thiophene-2-yl, COOMe, S, S), (N-212: 3-Thienyl, COOMe, S, S), (N-213: 2-Py, COOMe, S, S), (N-214: 3-Py, COOMe, S, S), (N-215: 4-Py, COOMe, S, S), (N-216: 3,4-diF-Ph, COOMe, S, S), (N-217: 5-Br-thiophene-2-yl, COOMe, S, S), (N-218: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-219: 4-CON(Me)H-Ph, COOMe, S, S), (N-220: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-221: 4-iPrOC(=O)-Ph, COOMe, S, S), (N-222: 4-nBuOC(=O)-Ph, COOMe, S, S), (N-223: 6-Me-pyridine-3-yl, COOMe, S, S), (N-224: Quinoline-3-yl, COOMe, S, S), (N-225: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-226: 4-N(Ac)H-Ph, COOMe, S, S), (N-227: 4-OH-Ph, COOMe, S, S), (N-228: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-229: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, COOMe, S, S), (N-230: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-231: 4-SH-Ph, COOMe, S, S), (N-232: 4-SMe-Ph, COOMe, S, S), (N-233: 3,4-diBr-Ph, COOMe, S, S), (N-234:

4-N(Me)H-Ph, COOMe, S, S), (N-235: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-236: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, COOMe, S, S), (N-237: 4-Et-Ph, COOMe, S, S), (N-238: 4-iPr-Ph, COOMe, S, S), (N-239: 4-nPr-Ph, COOMe, S, S), (N-240: 4-nBu-Ph, COOMe, S, S), (N-241: 4-iBu-Ph, COOMe, S, S), (N-242: 3,4-diMe-Ph, COOMe, S, S), (N-243: 1,3-Benzodioxole-5-yl, COOMe, S, S), (N-244: N-Me-pyridinium-4-yl, COOMe, S, S), (N-245: N-Me-pyridinium-3-yl, COOMe, S, S), (N-246: 5-Me-Pyridine-2-yl, COOMe, S, S), (N-247: 2-Pyrazinyl, COOMe, S, S), (N-248: 3-Pyrrolyl, COOMe, S, S), (N-249: 1-Me-pyrrole-3-yl, COOMe, S, S), (N-250: Pyridine N-oxide-4-yl, COOMe, S, S), (N-251: Pyridine N-oxide-3-yl, COOMe, S, S), (N-252: 6-OH-pyridine-3-yl, COOMe, S, S), (N-253: 6-SH-pyridine-3-yl, COOMe, S, S), (N-254: 1-Ac-pyrrole-3-yl, COOMe, S, S), (N-255: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-256: 4-CN-Ph, COOMe, S, S), (N-257: 4-CHO-Ph, COOMe, S, S), (N-258: 3-Cl-Ph, COOMe, S, S), (N-259: 3-Br-Ph, COOMe, S, S), (N-260: 3-F-Ph, COOMe, S, S), (N-261: 3-I-Ph, COOMe, S, S), (N-262: 4-I-Ph, COOMe, S, S), (N-263: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-264: 3,4-diI-Ph, COOMe, S, S), (N-265: Indole-6-yl, COOMe, S, S), (N-266: 1-Ac-indole-6-yl, COOMe, S, S), (N-267: 1-Me-indole-6-yl, COOMe, S, S), (N-268: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, COOMe, S, S), (N-269: 4-Morphorino-Ph, COOMe, S, S), (N-270: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, COOMe, S, S), (N-271: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, COOMe, S, S), (N-272: 2-Furyl, COOMe, S, S), (N-273: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, S, S), (N-274: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, S, S), (N-275: 2-Thiazolyl, COOMe, S, S), (N-276: 1:4-Benzodioxin-6-yl, COOMe, S, S), (N-277: Benzo[b]furan-2-yl, COOMe, S, S), (N-278: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-279: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-280: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, S), (N-281: 6-Cl-pyridine-3-yl, COOMe, S, S), (N-282: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, COOMe, S, S), (N-283: 5-Cl-pyridine-2-yl, COOMe, S, S), (N-284: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, COOMe, S, S), (N-285: 4-

ClCH<sub>2</sub>-Bn, COOMe, S, S), (N-286: Bn, COOMe, S, S), (N-287: 4-Cl-Bn, COOMe,  
 S, S), (N-288: 4-Br-Bn, COOMe, S, S), (N-289: 4-F-Bn, COOMe, S, S), (N-290:  
 3,4-diCl-Bn, COOMe, S, S), (N-291: 3,4-diBr-Bn, COOMe, S, S), (N-292: 3,4-  
 diF-Bn, COOMe, S, S), (N-293: 4-Cl-Bz, COOMe, S, S), (N-294: 3,4-diCl-Bz,  
 5 COOMe, S, S), (N-295: 4-Br-Bz, COOMe, S, S), (N-296: 3,4-diBr-Bz, COOMe, S,  
 S), (N-297: 4-F-Bz, COOMe, S, S), (N-298: 3,4-diF-Bz, COOMe, S, S), (N-299:  
 4-NO<sub>2</sub>-Bn, COOMe, S, S), (N-300: 4-CN-Bn, COOMe, S, S), (N-302: H, 4-F-Ph, S,  
 S), (N-303: H, 4-Br-Ph, S, S), (N-304: H, 4-Me-Ph, S, S), (N-305: H, 4-Ph-Ph, S,  
 S), (N-306: H, 4-OMe-Ph, S, S), (N-307: H, 4-tBu-Ph, S, S), (N-308: H, 4-  
 10 COOMe-Ph, S, S), (N-309: H, 4-Pen-Ph, S, S), (N-310: H, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-  
 311: H, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-312: H, 3-Thienyl, S, S), (N-313: H, 2-Py,  
 S, S), (N-314: H, 3-Py, S, S), (N-315: H, 4-Py, S, S), (N-316: H, 3,4-diF-Ph, S, S),  
 (N-317: H, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-318: H, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-319: H,  
 4-CON(Me)H-Ph, S, S), (N-320: H, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-321: H, 4-  
 15 iPrOC(=O)-Ph, S, S), (N-322: H, 4-nBuOC(=O)-Ph, S, S), (N-323: H, 6-Me-  
 pyridine-3-yl, S, S), (N-324: H, Quinoline-3-yl, S, S), (N-325: H, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S,  
 S), (N-326: H, 4-N(Ac)H-Ph, S, S), (N-327: H, 4-OH-Ph, S, S), (N-328: H, 3,4-  
 di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-329: H, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, S), (N-330: H, 3,4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-  
 Ph, S, S), (N-331: H, 4-SH-Ph, S, S), (N-332: H, 4-SMe-Ph, S, S), (N-333: H,  
 20 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-334: H, 4-N(Me)H-Ph, S, S), (N-335: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S,  
 S), (N-336: H, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, S, S), (N-337: H, 4-Et-Ph, S, S), (N-338: H, 4-  
 iPr-Ph, S, S), (N-339: H, 4-nPr-Ph, S, S), (N-340: H, 4-nBu-Ph, S, S), (N-341: H,  
 4-iBu-Ph, S, S), (N-342: H, 3,4-diMe-Ph, S, S), (N-343: H, 1,3-Benzodioxole-5-  
 yl, S, S), (N-344: H, N-Me-pyridinium-4-yl, S, S), (N-345: H, N-Me-  
 25 pyridinium-3-yl, S, S), (N-346: H, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, S), (N-347: H, 2-  
 Pyrazinyl, S, S), (N-348: H, 3-Pyrrolyl, S, S), (N-349: H, 1-Me-pyrrole-3-yl, S,

S), (N-350: H, Pyridine N-oxide-4-yl, S, S), (N-351: H, Pyridine N-oxide-3-yl, S, S), (N-352: H, 6-OH-pyridine-3-yl, S, S), (N-353: H, 6-SH-pyridine-3-yl, S, S), (N-354: H, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, S), (N-355: H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-356: H, 4-CN-Ph, S, S), (N-357: H, 4-CHO-Ph, S, S), (N-358: H, 3-Cl-Ph, S, S), (N-359: H, 3-Br-Ph, S, S), (N-360: H, 3-F-Ph, S, S), (N-361: H, 3-I-Ph, S, S), (N-362: H, 4-I-Ph, S, S), (N-363: H, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-364: H, 3,4-diI-Ph, S, S), (N-365: H, Indole-6-yl, S, S), (N-366: H, 1-Ac-indole-6-yl, S, S), (N-367: H, 1-Me-indole-6-yl, S, S), (N-368: H, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, S), (N-369: H, 4-Morphorino-Ph, S, S), (N-370: H, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, S), (N-371: H, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, S), (N-372: H, 2-Furyl, S, S), (N-373: H, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-374: H, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-375: H, 2-Thiazolyl, S, S), (N-376: H, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, S), (N-377: H, Benzo[b]furan-2-yl, S, S), (N-378: H, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-379: H, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-380: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-381: H, 6-Cl-pyridine-3-yl, S, S), (N-382: H, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, S, S), (N-383: H, 5-Cl-pyridine-2-yl, S, S), (N-384: H, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, S, S), (N-385: H, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-386: H, Bn, S, S), (N-387: H, 4-Cl-Bn, S, S), (N-388: H, 4-Br-Bn, S, S), (N-389: H, 4-F-Bn, S, S), (N-390: H, 3,4-diCl-Bn, S, S), (N-391: H, 3,4-diBr-Bn, S, S), (N-392: H, 3,4-diF-Bn, S, S), (N-393: H, 4-Cl-Bz, S, S), (N-394: H, 3,4-diCl-Bz, S, S), (N-395: H, 4-Br-Bz, S, S), (N-396: H, 3,4-diBr-Bz, S, S), (N-397: H, 4-F-Bz, S, S), (N-398: H, 3,4-diF-Bz, S, S), (N-399: H, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-400: H, 4-CN-Bn, S, S), (N-401: Me, Ph, S, S), (N-402: Me, 4-F-Ph, S, S), (N-403: Me, 4-Br-Ph, S, S), (N-404: Me, 4-Me-Ph, S, S), (N-405: Me, 4-Ph-Ph, S, S), (N-406: Me, 4-OMe-Ph, S, S), (N-407: Me, 4-tBu-Ph, S, S), (N-408: Me, 4-COOMe-Ph, S, S), (N-409: Me, 4-Pen-Ph, S, S), (N-410: Me, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-411: Me, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-412: Me, 3-Thienyl, S, S), (N-413: Me, 2-Py, S, S), (N-414: Me, 3-Py, S,

S), (N-415: Me, 4-Py, S, S), (N-416: Me, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-417: Me, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-418: Me, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-419: Me, 4-CON(Me)H-Ph, S, S), (N-420: Me, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-421: Me, 4-iPrOC(=O)-Ph, S, S), (N-422: Me, 4-nBuOC(=O)-Ph, S, S), (N-423: Me, 6-Me-pyridine-3-yl, S, S), (N-424: Me, Quinoline-3-yl, S, S), (N-425: Me, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-426: Me, 4-N(Ac)H-Ph, S, S), (N-427: Me, 4-OH-Ph, S, S), (N-428: Me, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-429: Me, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, S), (N-430: Me, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-431: Me, 4-SH-Ph, S, S), (N-432: Me, 4-SMe-Ph, S, S), (N-433: Me, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-434: Me, 4-N(Me)H-Ph, S, S), (N-435: Me, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-436: Me, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, S, S), (N-437: Me, 4-Et-Ph, S, S), (N-438: Me, 4-iPr-Ph, S, S), (N-439: Me, 4-nPr-Ph, S, S), (N-440: Me, 4-nBu-Ph, S, S), (N-441: Me, 4-iBu-Ph, S, S), (N-442: Me, 3,4-diMe-Ph, S, S), (N-443: Me, 1,3-Benzodioxole-5-yl, S, S), (N-444: Me, N-Me-pyridinium-4-yl, S, S), (N-445: Me, N-Me-pyridinium-3-yl, S, S), (N-446: Me, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, S), (N-447: Me, 2-Pyrazinyl, S, S), (N-448: Me, 3-Pyrrolyl, S, S), (N-449: Me, 1-Me-pyrrole-3-yl, S, S), (N-450: Me, Pyridine N-oxide-4-yl, S, S), (N-451: Me, Pyridine N-oxide-3-yl, S, S), (N-452: Me, 6-OH-pyridine-3-yl, S, S), (N-453: Me, 6-SH-pyridine-3-yl, S, S), (N-454: Me, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, S), (N-455: Me, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-456: Me, 4-CN-Ph, S, S), (N-457: Me, 4-CHO-Ph, S, S), (N-458: Me, 3-Cl-Ph, S, S), (N-459: Me, 3-Br-Ph, S, S), (N-460: Me, 3-F-Ph, S, S), (N-461: Me, 3-I-Ph, S, S), (N-462: Me, 4-I-Ph, S, S), (N-463: Me, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-464: Me, 3,4-diI-Ph, S, S), (N-465: Me, Indole-6-yl, S, S), (N-466: Me, 1-Ac-indole-6-yl, S, S), (N-467: Me, 1-Me-indole-6-yl, S, S), (N-468: Me, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, S), (N-469: Me, 4-Morphorino-Ph, S, S), (N-470: Me, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, S), (N-471: Me, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, S), (N-472: Me, 2-Furyl, S, S), (N-473: Me, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-474: Me, 5-Me-furan-2-

yl, S, S), (N-475: Me, 2-Thiazolyl, S, S), (N-476: Me, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, S),  
(N-477: Me, Benzo[b]furan-2-yl, S, S), (N-478: Me, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-479:  
Me, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-480: Me, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-481: Me,  
6-Cl-pyridine-3-yl, S, S), (N-482: Me, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, S, S), (N-483: Me,  
5 5-Cl-pyridine-2-yl, S, S), (N-484: Me, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, S, S), (N-485: Me,  
4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-486: Me, Bn, S, S), (N-487: Me, 4-Cl-Bn, S, S), (N-488:  
Me, 4-Br-Bn, S, S), (N-489: Me, 4-F-Bn, S, S), (N-490: Me, 3,4-diCl-Bn, S, S),  
(N-491: Me, 3,4-diBr-Bn, S, S), (N-492: Me, 3,4-diF-Bn, S, S), (N-493: Me, 4-  
Cl-Bz, S, S), (N-494: Me, 3,4-diCl-Bz, S, S), (N-495: Me, 4-Br-Bz, S, S), (N-496:  
10 Me, 3,4-diBr-Bz, S, S), (N-497: Me, 4-F-Bz, S, S), (N-498: Me, 3,4-diF-Bz, S, S),  
(N-499: Me, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-500: Me, 4-CN-Bn, S, S), (N-501: Et, Ph, S, S),  
(N-502: Et, 4-F-Ph, S, S), (N-503: Et, 4-Br-Ph, S, S), (N-504: Et, 4-Me-Ph, S, S),  
(N-505: Et, 4-Ph-Ph, S, S), (N-506: Et, 4-OMe-Ph, S, S), (N-507: Et, 4-tBu-Ph, S,  
S), (N-508: Et, 4-COOMe-Ph, S, S), (N-509: Et, 4-Pen-Ph, S, S), (N-510: Et, 4-  
15 NO<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-511: Et, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-512: Et, 3-Thienyl, S,  
S), (N-513: Et, 2-Py, S, S), (N-514: Et, 3-Py, S, S), (N-515: Et, 4-Py, S, S), (N-  
516: Et, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-517: Et, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-518: Et,  
4-CONH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-519: Et, 4-CON(Me)H-Ph, S, S), (N-520: Et, 4-  
CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-521: Et, 4-iPrOC(=O)-Ph, S, S), (N-522: Et, 4-  
20 nBuOC(=O)-Ph, S, S), (N-523: Et, 6-Me-pyridine-3-yl, S, S), (N-524: Et,  
Quinoline-3-yl, S, S), (N-525: Et, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-526: Et, 4-N(Ac)H-Ph, S,  
S), (N-527: Et, 4-OH-Ph, S, S), (N-528: Et, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-529: Et,  
3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, S), (N-530: Et, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-531: Et, 4-SH-Ph,  
S, S), (N-532: Et, 4-SMe-Ph, S, S), (N-533: Et, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-534: Et,  
25 4-N(Me)H-Ph, S, S), (N-535: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-536: Et, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph,  
S, S), (N-537: Et, 4-Et-Ph, S, S), (N-538: Et, 4-iPr-Ph, S, S), (N-539: Et, 4-



nPr-Ph, S, S), (N-540: Et, 4-nBu-Ph, S, S), (N-541: Et, 4-iBu-Ph, S, S), (N-542: Et, 3,4-diMe-Ph, S, S), (N-543: Et, 1,3-Benzodioxole-5-yl, S, S), (N-544: Et, N-Me-pyridinium-4-yl, S, S), (N-545: Et, N-Me-pyridinium-3-yl, S, S), (N-546: Et, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, S), (N-547: Et, 2-Pyrazinyl, S, S), (N-548: Et, 3-Pyrrolyl, S, S), (N-549: Et, 1-Me-pyrrole-3-yl, S, S), (N-550: Et, Pyridine N-oxide-4-yl, S, S), (N-551: Et, Pyridine N-oxide-3-yl, S, S), (N-552: Et, 6-OH-pyridine-3-yl, S, S), (N-553: Et, 6-SH-pyridine-3-yl, S, S), (N-554: Et, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, S), (N-555: Et, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-556: Et, 4-CN-Ph, S, S), (N-557: Et, 4-CHO-Ph, S, S), (N-558: Et, 3-Cl-Ph, S, S), (N-559: Et, 3-Br-Ph, S, S), (N-560: Et, 3-F-Ph, S, S), (N-561: Et, 3-I-Ph, S, S), (N-562: Et, 4-I-Ph, S, S), (N-563: Et, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-564: Et, 3,4-diI-Ph, S, S), (N-565: Et, Indole-6-yl, S, S), (N-566: Et, 1-Ac-indole-6-yl, S, S), (N-567: Et, 1-Me-indole-6-yl, S, S), (N-568: Et, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, S), (N-569: Et, 4-Morphorino-Ph, S, S), (N-570: Et, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, S), (N-571: Et, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, S), (N-572: Et, 2-Furyl, S, S), (N-573: Et, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-574: Et, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-475: Et, 2-Thiazolyl, S, S), (N-576: Et, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, S), (N-577: Et, Benzo[b]furan-2-yl, S, S), (N-578: Et, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-579: Et, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-580: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-581: Et, 6-Cl-pyridine-3-yl, S, S), (N-582: Et, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, S, S), (N-583: Et, 5-Cl-pyridine-2-yl, S, S), (N-584: Et, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, S, S), (N-585: Et, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-586: Et, Bn, S, S), (N-587: Et, 4-Cl-Bn, S, S), (N-588: Et, 4-Br-Bn, S, S), (N-589: Et, 4-F-Bn, S, S), (N-590: Et, 3,4-diCl-Bn, S, S), (N-591: Et, 3,4-diBr-Bn, S, S), (N-592: Et, 3,4-diF-Bn, S, S), (N-593: Et, 4-Cl-Bz, S, S), (N-594: Et, 3,4-diCl-Bz, S, S), (N-595: Et, 4-Br-Bz, S, S), (N-596: Et, 3,4-diBr-Bz, S, S), (N-597: Et, 4-F-Bz, S, S), (N-598: Et, 3,4-diF-Bz, S, S), (N-599: Et, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-600: Et, 4-

CN-Bn, S, S), (N-601: COOMe, Ph, S, S), (N-602: COOMe, 4-F-Ph, S, S), (N-603: COOMe, 4-Br-Ph, S, S), (N-604: COOMe, 4-Me-Ph, S, S), (N-605: COOMe, 4-Ph-Ph, S, S), (N-606: COOMe, 4-OMe-Ph, S, S), (N-607: COOMe, 4-tBu-Ph, S, S), (N-608: COOMe, 4-COOMe-Ph, S, S), (N-609: COOMe, 4-Pen-Ph, S, S), (N-510: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-611: COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-612: COOMe, 3-Thienyl, S, S), (N-513: COOMe, 2-Py, S, S), (N-614: COOMe, 3-Py, S, S), (N-615: COOMe, 4-Py, S, S), (N-616: COOMe, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-617: COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-618: COOMe, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-619: COOMe, 4-CON(Me)H-Ph, S, S), (N-620: COOMe, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-621: COOMe, 4-iPrOC(=O)-Ph, S, S), (N-622: COOMe, 4-nBuOC(=O)-Ph, S, S), (N-623: COOMe, 6-Me-pyridine-3-yl, S, S), (N-624: COOMe, Quinoline-3-yl, S, S), (N-625: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-626: COOMe, 4-N(Ac)H-Ph, S, S), (N-627: COOMe, 4-OH-Ph, S, S), (N-628: COOMe, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-629: COOMe, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, S), (N-630: COOMe, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-631: COOMe, 4-SH-Ph, S, S), (N-632: COOMe, 4-SMe-Ph, S, S), (N-633: COOMe, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-634: COOMe, 4-N(Me)H-Ph, S, S), (N-635: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-636: COOMe, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, S, S), (N-637: COOMe, 4-Et-Ph, S, S), (N-638: COOMe, 4-iPr-Ph, S, S), (N-639: COOMe, 4-nPr-Ph, S, S), (N-640: COOMe, 4-nBu-Ph, S, S), (N-641: COOMe, 4-iBu-Ph, S, S), (N-642: COOMe, 3,4-diMe-Ph, S, S), (N-643: COOMe, 1,3-Benzodioxole-5-yl, S, S), (N-644: COOMe, N-Me-pyridinium-4-yl, S, S), (N-645: COOMe, N-Me-pyridinium-3-yl, S, S), (N-646: COOMe, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, S), (N-647: COOMe, 2-Pyrazinyl, S, S), (N-648: COOMe, 3-Pyrrolyl, S, S), (N-649: COOMe, 1-Me-pyrrole-3-yl, S, S), (N-650: COOMe, Pyridine N-oxide-4-yl, S, S), (N-651: COOMe, Pyridine N-oxide-3-yl, S, S), (N-652: COOMe, 6-OH-pyridine-3-yl, S, S), (N-653: COOMe, 6-SH-pyridine-3-

yl, S, S), (N-654: COOMe, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, S), (N-655: COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-656: COOMe, 4-CN-Ph, S, S), (N-657: COOMe, 4-CHO-Ph, S, S), (N-658: COOMe, 3-Cl-Ph, S, S), (N-659: COOMe, 3-Br-Ph, S, S), (N-660: COOMe, 3-F-Ph, S, S), (N-661: COOMe, 3-I-Ph, S, S), (N-662: COOMe, 4-I-Ph, S, S), (N-663: COOMe, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-664: COOMe, 3,4-diI-Ph, S, S), (N-665: COOMe, Indole-6-yl, S, S), (N-666: COOMe, 1-Ac-indole-6-yl, S, S), (N-667: COOMe, 1-Me-indole-6-yl, S, S), (N-668: COOMe, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, S), (N-669: COOMe, 4-Morphorino-Ph, S, S), (N-670: COOMe, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, S), (N-671: COOMe, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, S), (N-672: COOMe, 2-Furyl, S, S), (N-673: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-674: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, S, S), (N-675: COOMe, 2-Thiazolyl, S, S), (N-676: COOMe, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, S), (N-577: COOMe, Benzo[b]furan-2-yl, S, S), (N-678: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-679: COOMe, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-680: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, S), (N-681: COOMe, 6-Cl-pyridine-3-yl, S, S), (N-682: COOMe, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, S, S), (N-683: COOMe, 5-Cl-pyridine-2-yl, S, S), (N-684: COOMe, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, S, S), (N-685: COOMe, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-686: COOMe, Bn, S, S), (N-687: COOMe, 4-Cl-Bn, S, S), (N-688: COOMe, 4-Br-Bn, S, S), (N-689: COOMe, 4-F-Bn, S, S), (N-690: COOMe, 3,4-diCl-Bn, S, S), (N-691: COOMe, 3,4-diBr-Bn, S, S), (N-692: COOMe, 3,4-diF-Bn, S, S), (N-693: COOMe, 4-Cl-Bz, S, S), (N-694: COOMe, 3,4-diCl-Bz, S, S), (N-695: COOMe, 4-Br-Bz, S, S), (N-696: COOMe, 3,4-diBr-Bz, S, S), (N-697: COOMe, 4-F-Bz, S, S), (N-698: COOMe, 3,4-diF-Bz, S, S), (N-699: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, S), (N-700: COOMe, 4-CN-Bn, S, S), (N-701: Ph, H, O, S), (N-702: 4-F-Ph, H, O, S), (N-703: 4-Br-Ph, H, O, S), (N-704: 4-Me-Ph, H, O, S), (N-705: 4-Ph-Ph, H, O, S), (N-706: 4-OMe-Ph, H, O, S), (N-707: 4-tBu-Ph, H, O, S), (N-708: 4-COOMe-Ph, H, O, S), (N-709: 4-Pen-Ph, H, O, S), (N-710: 4-NO<sub>2</sub>-Ph,

H, O, S), (N-711: 5-Cl-thiophene-2-yl, H, O, S), (N-712: 3-Thienyl, H, O, S),  
(N-713: 2-Py, H, O, S), (N-714: 3-Py, H, O, S), (N-715: 4-Py, H, O, S), (N-716:  
3,4-diF-Ph, H, O, S), (N-717: 5-Br-thiophene-2-yl, H, O, S), (N-718: 4-CONH<sub>2</sub>-  
Ph, H, O, S), (N-719: 4-CON(Me)H-Ph, H, O, S), (N-720: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, H, O,  
5 S), (N-721: 4-iPrOC(=O)-Ph, H, O, S), (N-722: 4-nBuOC(=O)-Ph, H, O, S), (N-  
723: 6-Me-pyridine-3-yl, H, O, S), (N-724: Quinoline-3-yl, H, O, S), (N-725: 4-  
NH<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-726: 4-N(Ac)H-Ph, H, O, S), (N-727: 4-OH-Ph, H, O, S),  
(N-728: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-729: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, H, O, S), (N-730:  
3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-731: 4-SH-Ph, H, O, S), (N-732: 4-SMe-Ph, H, O,  
10 S), (N-733: 3,4-diBr-Ph, H, O, S), (N-734: 4-N(Me)H-Ph, H, O, S), (N-735: 4-  
N(Me)<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-736: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, H, O, S), (N-737: 4-Et-Ph, H, O, S),  
(N-738: 4-iPr-Ph, H, O, S), (N-739: 4-nPr-Ph, H, O, S), (N-740: 4-nBu-Ph, H, O,  
S), (N-741: 4-iBu-Ph, H, O, S), (N-742: 3,4-diMe-Ph, H, O, S), (N-743: 1,3-  
Benzodioxole-5-yl, H, O, S), (N-744: N-Me-pyridinium-4-yl, H, O, S), (N-745:  
15 N-Me-pyridinium-3-yl, H, O, S), (N-746: 5-Me-Pyridine-2-yl, H, O, S), (N-747:  
2-Pyrazinyl, H, O, S), (N-748: 3-Pyrrolyl, H, O, S), (N-749: 1-Me-pyrrole-3-yl,  
H, O, S), (N-750: Pyridine N-oxide-4-yl, H, O, S), (N-751: Pyridine N-oxide-3-  
yl, H, O, S), (N-752: 6-OH-pyridine-3-yl, H, O, S), (N-753: 6-SH-pyridine-3-yl,  
H, O, S), (N-754: 1-Ac-pyrrole-3-yl, H, O, S), (N-755: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, H, O, S), (N-  
20 756: 4-CN-Ph, H, O, S), (N-757: 4-CHO-Ph, H, O, S), (N-758: 3-Cl-Ph, H, O, S),  
(N-759: 3-Br-Ph, H, O, S), (N-760: 3-F-Ph, H, O, S), (N-761: 3-I-Ph, H, O, S),  
(N-762: 4-I-Ph, H, O, S), (N-763: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, H, O, S), (N-764: 3,4-diI-Ph, H, O,  
S), (N-765: Indole-6-yl, H, O, S), (N-766: 1-Ac-indole-6-yl, H, O, S), (N-767: 1-  
Me-indole-6-yl, H, O, S), (N-768: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, H, O, S), (N-769: 4-  
25 Morphorino-Ph, H, O, S), (N-770: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, H, O, S), (N-771: 2:5-  
diMe-thiophene-3-yl, H, O, S), (N-772: 2-Furyl, H, O, S), (N-773: 5-Me-furan-

2-yl, H, O, S), (N-774: 5-Me-furan-2-yl, H, O, S), (N-775: 2-Thiazolyl, H, O, S),  
(N-776: 1:4-Benzodioxin-6-yl, H, O, S), (N-777: Benzo[b]furan-2-yl, H, O, S),  
(N-778: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-779: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-780:  
4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, H, O, S), (N-781: 6-Cl-pyridine-3-yl, H, O, S), (N-782: 5,6-  
5 diCl-pyridine-3-yl, H, O, S), (N-783: 5-Cl-pyridine-2-yl, H, O, S), (N-784: 4:5-  
diCl-pyridine-2-yl, H, O, S), (N-785: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, H, O, S), (N-786: Bn, H, O, S),  
(N-787: 4-Cl-Bn, H, O, S), (N-788: 4-Br-Bn, H, O, S), (N-789: 4-F-Bn, H, O, S),  
(N-790: 3,4-diCl-Bn, H, O, S), (N-791: 3,4-diBr-Bn, H, O, S), (N-792: 3,4-diF-  
Bn, H, O, S), (N-793: 4-Cl-Bz, H, O, S), (N-794: 3,4-diCl-Bz, H, O, S), (N-795:  
10 4-Br-Bz, H, O, S), (N-796: 3,4-diBr-Bz, H, O, S), (N-797: 4-F-Bz, H, O, S), (N-  
798: 3,4-diF-Bz, H, O, S), (N-799: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, H, O, S), (N-800: 4-CN-Bn, H, O,  
S), (N-801: Ph, Me, O, S), (N-802: 4-F-Ph, Me, O, S), (N-803: 4-Br-Ph, Me, O, S),  
(N-804: 4-Me-Ph, Me, O, S), (N-805: 4-Ph-Ph, Me, O, S), (N-806: 4-OMe-Ph, Me,  
O, S), (N-807: 4-tBu-Ph, Me, O, S), (N-808: 4-COOMe-Ph, Me, O, S), (N-809:  
15 4-Pen-Ph, Me, O, S), (N-810: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-811: 5-Cl-thiophene-2-yl,  
Me, O, S), (N-812: 3-Thienyl, Me, O, S), (N-813: 2-Py, Me, O, S), (N-814: 3-Py,  
Me, O, S), (N-815: 4-Py, Me, O, S), (N-816: 3,4-diF-Ph, Me, O, S), (N-817: 5-  
Br-thiophene-2-yl, Me, O, S), (N-818: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-819: 4-  
CON(Me)H-Ph, Me, O, S), (N-820: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-821: 4-  
20 iPrOC(=O)-Ph, Me, O, S), (N-822: 4-nBuOC(=O)-Ph, Me, O, S), (N-823: 6-Me-  
pyridine-3-yl, Me, O, S), (N-824: Quinoline-3-yl, Me, O, S), (N-825: 4-NH<sub>2</sub>-Ph,  
Me, O, S), (N-826: 4-N(Ac)H-Ph, Me, O, S), (N-827: 4-OH-Ph, Me, O, S), (N-828:  
3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-829: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Me, O, S), (N-830: 3:4-  
[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-831: 4-SH-Ph, Me, O, S), (N-832: 4-SMe-Ph, Me, O,  
25 S), (N-833: 3,4-diBr-Ph, Me, O, S), (N-834: 4-N(Me)H-Ph, Me, O, S), (N-835:  
4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-836: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Me, O, S), (N-837: 4-Et-Ph, Me,

O, S), (N-838: 4-iPr-Ph, Me, O, S), (N-839: 4-nPr-Ph, Me, O, S), (N-840: 4-nBu-Ph, Me, O, S), (N-841: 4-iBu-Ph, Me, O, S), (N-842: 3,4-diMe-Ph, Me, O, S), (N-843: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Me, O, S), (N-844: N-Me-pyridinium-4-yl, Me, O, S), (N-845: N-Me-pyridinium-3-yl, Me, O, S), (N-846: 5-Me-Pyridine-2-yl, Me, O, S), (N-847: 2-Pyrazinyl, Me, O, S), (N-848: 3-Pyrrolyl, Me, O, S), (N-849: 1-Me-pyrrole-3-yl, Me, O, S), (N-850: Pyridine N-oxide-4-yl, Me, O, S), (N-851: Pyridine N-oxide-3-yl, Me, O, S), (N-852: 6-OH-pyridine-3-yl, Me, O, S), (N-853: 6-SH-pyridine-3-yl, Me, O, S), (N-854: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Me, O, S), (N-855: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Me, O, S), (N-856: 4-CN-Ph, Me, O, S), (N-857: 4-CHO-Ph, Me, O, S), (N-858: 3-Cl-Ph, Me, O, S), (N-859: 3-Br-Ph, Me, O, S), (N-860: 3-F-Ph, Me, O, S), (N-861: 3-I-Ph, Me, O, S), (N-862: 4-I-Ph, Me, O, S), (N-863: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Me, O, S), (N-864: 3,4-diI-Ph, Me, O, S), (N-865: Indole-6-yl, Me, O, S), (N-866: 1-Ac-indole-6-yl, Me, O, S), (N-867: 1-Me-indole-6-yl, Me, O, S), (N-868: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Me, O, S), (N-869: 4-Morphorino-Ph, Me, O, S), (N-870: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Me, O, S), (N-871: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Me, O, S), (N-872: 2-Furyl, Me, O, S), (N-873: 5-Me-furan-2-yl, Me, O, S), (N-874: 5-Me-furan-2-yl, Me, O, S), (N-875: 2-Thiazolyl, Me, O, S), (N-876: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Me, O, S), (N-877: Benzo[b]furan-2-yl, Me, O, S), (N-878: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-879: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-880: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, S), (N-881: 6-Cl-pyridine-3-yl, Me, O, S), (N-882: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Me, O, S), (N-883: 5-Cl-pyridine-2-yl, Me, O, S), (N-884: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Me, O, S), (N-885: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Me, O, S), (N-886: Bn, Me, O, S), (N-887: 4-Cl-Bn, Me, O, S), (N-888: 4-Br-Bn, Me, O, S), (N-889: 4-F-Bn, Me, O, S), (N-890: 3,4-diCl-Bn, Me, O, S), (N-891: 3,4-diBr-Bn, Me, O, S), (N-892: 3,4-diF-Bn, Me, O, S), (N-893: 4-Cl-Bz, Me, O, S), (N-894: 3,4-diCl-Bz, Me, O, S), (N-895: 4-Br-Bz, Me, O, S), (N-896: 3,4-diBr-Bz, Me, O, S), (N-897: 4-F-Bz, Me, O, S), (N-898: 3,4-diF-

Bz, Me, O, S), (N-899: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Me, O, S), (N-900: 4-CN-Bn, Me, O, S), (N-901: Ph, Et, O, S), (N-902: 4-F-Ph, Et, O, S), (N-903: 4-Br-Ph, Et, O, S), (N-904: 4-Me-Ph, Et, O, S), (N-905: 4-Ph-Ph, Et, O, S), (N-906: 4-OMe-Ph, Et, O, S), (N-907: 4-tBu-Ph, Et, O, S), (N-908: 4-COOMe-Ph, Et, O, S), (N-909: 4-Pen-Ph, Et, O, S), (N-910: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-911: 5-Cl-thiophene-2-yl, Et, O, S), (N-912: 3-Thienyl, Et, O, S), (N-913: 2-Py, Et, O, S), (N-914: 3-Py, Et, O, S), (N-915: 4-Py, Et, O, S), (N-916: 3,4-diF-Ph, Et, O, S), (N-917: 5-Br-thiophene-2-yl, Et, O, S), (N-918: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-919: 4-CON(Me)H-Ph, Et, O, S), (N-920: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-921: 4-iPrOC(=O)-Ph, Et, O, S), (N-922: 4-nBuOC(=O)-Ph, Et, O, S), (N-923: 6-Me-pyridine-3-yl, Et, O, S), (N-924: Quinoline-3-yl, Et, O, S), (N-925: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-926: 4-N(Ac)H-Ph, Et, O, S), (N-927: 4-OH-Ph, Et, O, S), (N-928: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-929: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Et, O, S), (N-930: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-931: 4-SH-Ph, Et, O, S), (N-932: 4-SMe-Ph, Et, O, S), (N-933: 3,4-diBr-Ph, Et, O, S), (N-934: 4-N(Me)H-Ph, Et, O, S), (N-935: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-936: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Et, O, S), (N-937: 4-Et-Ph, Et, O, S), (N-938: 4-iPr-Ph, Et, O, S), (N-939: 4-nPr-Ph, Et, O, S), (N-940: 4-nBu-Ph, Et, O, S), (N-941: 4-iBu-Ph, Et, O, S), (N-942: 3,4-diMe-Ph, Et, O, S), (N-943: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Et, O, S), (N-944: N-Me-pyridinium-4-yl, Et, O, S), (N-945: N-Me-pyridinium-3-yl, Et, O, S), (N-946: 5-Me-Pyridine-2-yl, Et, O, S), (N-947: 2-Pyrazinyl, Et, O, S), (N-948: 3-Pyrrolyl, Et, O, S), (N-949: 1-Me-pyrrole-3-yl, Et, O, S), (N-950: Pyridine N-oxide-4-yl, Et, O, S), (N-951: Pyridine N-oxide-3-yl, Et, O, S), (N-952: 6-OH-pyridine-3-yl, Et, O, S), (N-953: 6-SH-pyridine-3-yl, Et, O, S), (N-954: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Et, O, S), (N-955: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Et, O, S), (N-956: 4-CN-Ph, Et, O, S), (N-957: 4-CHO-Ph, Et, O, S), (N-958: 3-Cl-Ph, Et, O, S), (N-959: 3-Br-Ph, Et, O, S), (N-960: 3-F-Ph, Et, O, S), (N-961: 3-I-Ph, Et, O, S), (N-962:

4-I-Ph, Et, O, S), (N-963: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Et, O, S), (N-964: 3,4-diI-Ph, Et, O, S),  
(N-965: Indole-6-yl, Et, O, S), (N-966: 1-Ac-indole-6-yl, Et, O, S), (N-967: 1-  
Me-indole-6-yl, Et, O, S), (N-968: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Et, O, S), (N-969: 4-  
Morphorino-Ph, Et, O, S), (N-970: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Et, O, S), (N-971:  
5 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Et, O, S), (N-972: 2-Furyl, Et, O, S), (N-973: 5-Me-  
furan-2-yl, Et, O, S), (N-974: 5-Me-furan-2-yl, Et, O, S), (N-975: 2-Thiazolyl, Et,  
O, S), (N-976: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Et, O, S), (N-977: Benzo[b]furan-2-yl, Et,  
O, S), (N-978: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-979: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S),  
(N-980: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, S), (N-981: 6-Cl-pyridine-3-yl, Et, O, S), (N-  
10 982: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Et, O, S), (N-983: 5-Cl-pyridine-2-yl, Et, O, S),  
(N-984: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Et, O, S), (N-985: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Et, O, S), (N-  
986: Bn, Et, O, S), (N-987: 4-Cl-Bn, Et, O, S), (N-988: 4-Br-Bn, Et, O, S), (N-  
989: 4-F-Bn, Et, O, S), (N-990: 3,4-diCl-Bn, Et, O, S), (N-991: 3,4-diBr-Bn, Et,  
O, S), (N-992: 3,4-diF-Bn, Et, O, S), (N-993: 4-Cl-Bz, Et, O, S), (N-994: 3,4-  
15 diCl-Bz, Et, O, S), (N-995: 4-Br-Bz, Et, O, S), (N-996: 3,4-diBr-Bz, Et, O, S),  
(N-997: 4-F-Bz, Et, O, S), (N-998: 3,4-diF-Bz, Et, O, S), (N-999: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Et, O,  
S), (N-1000: 4-CN-Bn, Et, O, S), (N-1001: Ph, COOMe, O, S), (N-1002: 4-F-Ph,  
COOMe, O, S), (N-1003: 4-Br-Ph, COOMe, O, S), (N-1004: 4-Me-Ph, COOMe, O,  
S), (N-1005: 4-Ph-Ph, COOMe, O, S), (N-1006: 4-OMe-Ph, COOMe, O, S), (N-  
20 1007: 4-tBu-Ph, COOMe, O, S), (N-1008: 4-COOMe-Ph, COOMe, O, S), (N-1009:  
4-Pen-Ph, COOMe, O, S), (N-1010: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1011: 5-Cl-  
thiophene-2-yl, COOMe, O, S), (N-1012: 3-Thienyl, COOMe, O, S), (N-1013:  
2-Py, COOMe, O, S), (N-1014: 3-Py, COOMe, O, S), (N-1015: 4-Py, COOMe, O,  
S), (N-1016: 3,4-diF-Ph, COOMe, O, S), (N-1017: 5-Br-thiophene-2-yl, COOMe,  
25 O, S), (N-1018: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1019: 4-CON(Me)H-Ph,  
COOMe, O, S), (N-1020: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1021: 4-



iPrOC(=O)-Ph, COOMe, O, S), (N-1022: 4-nBuOC(=O)-Ph, COOMe, O, S), (N-1023: 6-Me-pyridine-3-yl, COOMe, O, S), (N-1024: Quinoline-3-yl, COOMe, O, S), (N-1025: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1026: 4-N(Ac)H-Ph, COOMe, O, S), (N-1027: 4-OH-Ph, COOMe, O, S), (N-1028: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S),  
5 (N-1029: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, COOMe, O, S), (N-1030: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1031: 4-SH-Ph, COOMe, O, S), (N-1032: 4-SMe-Ph, COOMe, O, S), (N-1033: 3,4-diBr-Ph, COOMe, O, S), (N-1034: 4-N(Me)H-Ph, COOMe, O, S), (N-1035: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1036: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, COOMe, O, S), (N-1037: 4-Et-Ph, COOMe, O, S), (N-1038: 4-iPr-Ph, COOMe, O, S), (N-1039: 4-nPr-Ph, COOMe, O, S), (N-1040: 4-nBu-Ph, COOMe, O, S), (N-1041: 4-iBu-Ph, COOMe, O, S), (N-1042: 3,4-diMe-Ph, COOMe, O, S), (N-1043: 1,3-Benzodioxole-5-yl, COOMe, O, S), (N-1044: N-Me-pyridinium-4-yl, COOMe, O, S), (N-1045: N-Me-pyridinium-3-yl, COOMe, O, S), (N-1046: 5-Me-Pyridine-2-yl, COOMe, O, S), (N-1047: 2-Pyrazinyl, COOMe, O, S), (N-1048: 3-Pyrrolyl, COOMe, O, S), (N-1049: 1-Me-pyrrole-3-yl, COOMe, O, S), (N-1050: Pyridine N-oxide-4-yl, COOMe, O, S), (N-1051: Pyridine N-oxide-3-yl, COOMe, O, S), (N-1052: 6-OH-pyridine-3-yl, COOMe, O, S), (N-1053: 6-SH-pyridine-3-yl, COOMe, O, S), (N-1054: 1-Ac-pyrrole-3-yl, COOMe, O, S), (N-1055: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1056: 4-CN-Ph, COOMe, O, S), (N-1057: 4-CHO-Ph, COOMe, O, S), (N-1058: 3-Cl-Ph, COOMe, O, S), (N-1059: 3-Br-Ph, COOMe, O, S), (N-1060: 3-F-Ph, COOMe, O, S), (N-1061: 3-I-Ph, COOMe, O, S), (N-1062: 4-I-Ph, COOMe, O, S), (N-1063: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1064: 3,4-diI-Ph, COOMe, O, S), (N-1065: Indole-6-yl, COOMe, O, S), (N-1066: 1-Ac-indole-6-yl, COOMe, O, S), (N-1067: 1-Me-indole-6-yl, COOMe, O, S), (N-1068: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, COOMe, O, S), (N-1069: 4-Morphorino-Ph, COOMe, O, S), (N-1070: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, COOMe, O, S), (N-1071: 2:5-diMe-thiophene-3-yl,

COOMe, O, S), (N-1072: 2-Furyl, COOMe, O, S), (N-1073: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, O, S), (N-1074: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, O, S), (N-1075: 2-Thiazolyl, COOMe, O, S), (N-1076: 1:4-Benzodioxin-6-yl, COOMe, O, S), (N-1077: Benzo[b]furan-2-yl, COOMe, O, S), (N-1078: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S),  
5 (N-1079: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1080: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, S), (N-1081: 6-Cl-pyridine-3-yl, COOMe, O, S), (N-1082: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, COOMe, O, S), (N-1083: 5-Cl-pyridine-2-yl, COOMe, O, S), (N-1084: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, COOMe, O, S), (N-1085: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, COOMe, O, S), (N-1086: Bn, COOMe, O, S), (N-1087: 4-Cl-Bn, COOMe, O, S), (N-1088: 4-Br-Bn, COOMe, O, S),  
10 (N-1089: 4-F-Bn, COOMe, O, S), (N-1090: 3,4-diCl-Bn, COOMe, O, S), (N-1091: 3,4-diBr-Bn, COOMe, O, S), (N-1092: 3,4-diF-Bn, COOMe, O, S), (N-1093: 4-Cl-Bz, COOMe, O, S), (N-1094: 3,4-diCl-Bz, COOMe, O, S), (N-1095: 4-Br-Bz, COOMe, O, S), (N-1096: 3,4-diBr-Bz, COOMe, O, S), (N-1097: 4-F-Bz, COOMe, O, S), (N-1098: 3,4-diF-Bz, COOMe, O, S), (N-1099: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, COOMe, O, S),  
15 (N-1100: 4-CN-Bn, COOMe, O, S), (N-1101: H, Ph, O, S), (N-1102: H, 4-F-Ph, O, S), (N-1103: H, 4-Br-Ph, O, S), (N-1104: H, 4-Me-Ph, O, S), (N-1105: H, 4-Ph-Ph, O, S), (N-1106: H, 4-OMe-Ph, O, S), (N-1107: H, 4-tBu-Ph, O, S), (N-1108: H, 4-COOMe-Ph, O, S), (N-1109: H, 4-Pen-Ph, O, S), (N-1110: H, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1111: H, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-1112: H, 3-Thienyl, O, S),  
20 (N-1113: H, 2-Py, O, S), (N-1114: H, 3-Py, O, S), (N-1115: H, 4-Py, O, S), (N-1116: H, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-1117: H, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-1118: H, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1119: H, 4-CON(Me)H-Ph, O, S), (N-1120: H, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1121: H, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, S), (N-1122: H, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, S), (N-1123: H, 6-Me-pyridine-3-yl, O, S), (N-1124: H, Quinoline-3-yl, O, S),  
25 (N-1125: H, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1126: H, 4-N(Ac)H-Ph, O, S), (N-1127: H, 4-OH-Ph, O, S), (N-1128: H, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1129: H,

3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, S), (N-1130: H, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1131: H, 4-SH-  
Ph, O, S), (N-1132: H, 4-SMe-Ph, O, S), (N-1133: H, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-1134:  
H, 4-N(Me)H-Ph, O, S), (N-1135: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1136: H, 4-  
N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, S), (N-1137: H, 4-Et-Ph, O, S), (N-1138: H, 4-iPr-Ph, O, S),  
5 (N-1139: H, 4-nPr-Ph, O, S), (N-1140: H, 4-nBu-Ph, O, S), (N-1141: H, 4-iBu-  
Ph, O, S), (N-1142: H, 3,4-diMe-Ph, O, S), (N-1143: H, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O,  
S), (N-1144: H, N-Me-pyridinium-4-yl, O, S), (N-1145: H, N-Me-pyridinium-3-  
yl, O, S), (N-1146: H, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, S), (N-1147: H, 2-Pyrazinyl, O, S),  
(N-1148: H, 3-Pyrrolyl, O, S), (N-1149: H, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1150: H,  
10 Pyridine N-oxide-4-yl, O, S), (N-1151: H, Pyridine N-oxide-3-yl, O, S), (N-1152:  
H, 6-OH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1153: H, 6-SH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1154: H,  
1-Ac-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1155: H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1156: H, 4-CN-Ph, O,  
S), (N-1157: H, 4-CHO-Ph, O, S), (N-1158: H, 3-Cl-Ph, O, S), (N-1159: H, 3-  
Br-Ph, O, S), (N-1160: H, 3-F-Ph, O, S), (N-1161: H, 3-I-Ph, O, S), (N-1162: H,  
15 4-I-Ph, O, S), (N-1163: H, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1164: H, 3,4-diI-Ph, O, S), (N-  
1165: H, Indole-6-yl, O, S), (N-1166: H, 1-Ac-indole-6-yl, O, S), (N-1167: H, 1-  
Me-indole-6-yl, O, S), (N-1168: H, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, S), (N-1169: H, 4-  
Morphorino-Ph, O, S), (N-1170: H, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, S), (N-1171: H,  
2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, S), (N-1172: H, 2-Furyl, O, S), (N-1173: H, 5-Me-  
20 furan-2-yl, O, S), (N-1174: H, 5-Me-furan-2-yl, O, S), (N-1175: H, 2-Thiazolyl,  
O, S), (N-1176: H, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, S), (N-1177: H, Benzo[b]furan-2-yl,  
O, S), (N-1178: H, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1179: H, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, S),  
(N-1180: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1181: H, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, S), (N-  
1182: H, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1183: H, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, S),  
25 (N-1184: H, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1185: H, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-  
1186: H, Bn, O, S), (N-1187: H, 4-Cl-Bn, O, S), (N-1188: H, 4-Br-Bn, O, S),

(N-1189: H, 4-F-Bn, O, S), (N-1190: H, 3,4-diCl-Bn, O, S), (N-1191: H, 3,4-diBr-Bn, O, S), (N-1192: H, 3,4-diF-Bn, O, S), (N-1193: H, 4-Cl-Bz, O, S), (N-1194: H, 3,4-diCl-Bz, O, S), (N-1195: H, 4-Br-Bz, O, S), (N-1196: H, 3,4-diBr-Bz, O, S), (N-1197: H, 4-F-Bz, O, S), (N-1198: H, 3,4-diF-Bz, O, S), (N-1199: H, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1200: H, 4-CN-Bn, O, S), (N-1201: Me, Ph, O, S), (N-1202: Me, 4-F-Ph, O, S), (N-1203: Me, 4-Br-Ph, O, S), (N-1204: Me, 4-Me-Ph, O, S), (N-1205: Me, 4-Ph-Ph, O, S), (N-1206: Me, 4-OMe-Ph, O, S), (N-1207: Me, 4-tBu-Ph, O, S), (N-1208: Me, 4-COOMe-Ph, O, S), (N-1209: Me, 4-Pen-Ph, O, S), (N-1210: Me, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1211: Me, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-1212: Me, 3-Thienyl, O, S), (N-1213: Me, 2-Py, O, S), (N-1214: Me, 3-Py, O, S), (N-1215: Me, 4-Py, O, S), (N-1216: Me, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-1217: Me, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-1218: Me, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1219: Me, 4-CON(Me)H-Ph, O, S), (N-1220: Me, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1221: Me, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, S), (N-1222: Me, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, S), (N-1223: Me, 6-Me-pyridine-3-yl, O, S), (N-1224: Me, Quinoline-3-yl, O, S), (N-1225: Me, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1226: Me, 4-N(Ac)H-Ph, O, S), (N-1227: Me, 4-OH-Ph, O, S), (N-1228: Me, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1229: Me, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, S), (N-1230: Me, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1231: Me, 4-SH-Ph, O, S), (N-1232: Me, 4-SMe-Ph, O, S), (N-1233: Me, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-1234: Me, 4-N(Me)H-Ph, O, S), (N-1235: Me, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1236: Me, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, S), (N-1237: Me, 4-Et-Ph, O, S), (N-1238: Me, 4-iPr-Ph, O, S), (N-1239: Me, 4-nPr-Ph, O, S), (N-1240: Me, 4-nBu-Ph, O, S), (N-1241: Me, 4-iBu-Ph, O, S), (N-1242: Me, 3,4-diMe-Ph, O, S), (N-1243: Me, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O, S), (N-1244: Me, N-Me-pyridinium-4-yl, O, S), (N-1245: Me, N-Me-pyridinium-3-yl, O, S), (N-1246: Me, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, S), (N-1247: Me, 2-Pyrazinyl, O, S), (N-1248: Me, 3-Pyrrolyl, O, S), (N-1249: Me, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1250: Me,

Pyridine N-oxide-4-yl, O, S), (N-1251: Me, Pyridine N-oxide-3-yl, O, S), (N-1252: Me, 6-OH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1253: Me, 6-SH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1254: Me, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1255: Me, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1256: Me, 4-CN-Ph, O, S), (N-1257: Me, 4-CHO-Ph, O, S), (N-1258: Me, 3-Cl-Ph, O, S),  
5 (N-1259: Me, 3-Br-Ph, O, S), (N-1260: Me, 3-F-Ph, O, S), (N-1261: Me, 3-I-Ph, O, S), (N-1262: Me, 4-I-Ph, O, S), (N-1263: Me, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1264: Me, 3,4-diI-Ph, O, S), (N-1265: Me, Indole-6-yl, O, S), (N-1266: Me, 1-Ac-indole-6-yl, O, S), (N-1267: Me, 1-Me-indole-6-yl, O, S), (N-1268: Me, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, S), (N-1269: Me, 4-Morpholino-Ph, O, S), (N-1270: Me, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, S), (N-1271: Me, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, S), (N-1272: Me, 2-Furyl, O, S), (N-1273: Me, 5-Me-furan-2-yl, O, S), (N-1274: Me, 5-Me-furan-2-yl, O, S), (N-1275: Me, 2-Thiazolyl, O, S), (N-1276: Me, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, S), (N-1277: Me, Benzo[b]furan-2-yl, O, S), (N-1278: Me, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1279: Me, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1280: Me, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1281: Me, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1282: Me, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1283: Me, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1284: Me, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1285: Me, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1286: Me, Bn, O, S), (N-1287: Me, 4-Cl-Bn, O, S), (N-1288: Me, 4-Br-Bn, O, S), (N-1289: Me, 4-F-Bn, O, S), (N-1290: Me, 3,4-diCl-Bn, O, S), (N-1291: Me, 3,4-diBr-Bn, O, S), (N-1292: Me, 3,4-diF-Bn, O, S), (N-1293: Me, 4-Cl-Bz, O, S), (N-1294: Me, 3,4-diCl-Bz, O, S), (N-1295: Me, 4-Br-Bz, O, S), (N-1296: Me, 3,4-diBr-Bz, O, S), (N-1297: Me, 4-F-Bz, O, S), (N-1298: Me, 3,4-diF-Bz, O, S), (N-1299: Me, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1300: Me, 4-CN-Bn, O, S), (N-1301: Et, Ph, O, S), (N-1302: Et, 4-F-Ph, O, S), (N-1303: Et, 4-Br-Ph, O, S), (N-1304: Et, 4-Me-Ph, O, S), (N-1305: Et, 4-Ph-Ph, O, S), (N-1306: Et, 4-OMe-Ph, O, S), (N-1307: Et, 4-tBu-Ph, O, S), (N-1308: Et, 4-COOMe-Ph, O, S), (N-1309: Et, 4-Pen-Ph, O, S), (N-1310:

Et, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1311: Et, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-1312: Et, 3-Thienyl, O, S), (N-1313: Et, 2-Py, O, S), (N-1314: Et, 3-Py, O, S), (N-1315: Et, 4-Py, O, S), (N-1316: Et, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-1317: Et, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-1318: Et, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1319: Et, 4-CON(Me)H-Ph, O, S), (N-1320: Et, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1321: Et, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, S), (N-1322: Et, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, S), (N-1323: Et, 6-Me-pyridine-3-yl, O, S), (N-1324: Et, Quinoline-3-yl, O, S), (N-1325: Et, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1326: Et, 4-N(Ac)H-Ph, O, S), (N-1327: Et, 4-OH-Ph, O, S), (N-1328: Et, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1329: Et, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, S), (N-1330: Et, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1331: Et, 4-SH-Ph, O, S), (N-1332: Et, 4-SMe-Ph, O, S), (N-1333: Et, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-1334: Et, 4-N(Me)H-Ph, O, S), (N-1335: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1336: Et, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, S), (N-1337: Et, 4-Et-Ph, O, S), (N-1338: Et, 4-iPr-Ph, O, S), (N-1339: Et, 4-nPr-Ph, O, S), (N-1340: Et, 4-nBu-Ph, O, S), (N-1341: Et, 4-iBu-Ph, O, S), (N-1342: Et, 3,4-diMe-Ph, O, S), (N-1343: Et, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O, S), (N-1344: Et, N-Me-pyridinium-4-yl, O, S), (N-1345: Et, N-Me-pyridinium-3-yl, O, S), (N-1346: Et, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, S), (N-1347: Et, 2-Pyrazinyl, O, S), (N-1348: Et, 3-Pyrrolyl, O, S), (N-1349: Et, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1350: Et, Pyridine N-oxide-4-yl, O, S), (N-1351: Et, Pyridine N-oxide-3-yl, O, S), (N-1352: Et, 6-OH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1353: Et, 6-SH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1354: Et, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1355: Et, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1356: Et, 4-CN-Ph, O, S), (N-1357: Et, 4-CHO-Ph, O, S), (N-1358: Et, 3-Cl-Ph, O, S), (N-1359: Et, 3-Br-Ph, O, S), (N-1360: Et, 3-F-Ph, O, S), (N-1361: Et, 3-I-Ph, O, S), (N-1362: Et, 4-I-Ph, O, S), (N-1363: Et, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1364: Et, 3,4-diI-Ph, O, S), (N-1365: Et, Indole-6-yl, O, S), (N-1366: Et, 1-Ac-indole-6-yl, O, S), (N-1367: Et, 1-Me-indole-6-yl, O, S), (N-1368: Et, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, S), (N-1369: Et, 4-Morphorino-Ph, O, S), (N-1370: Et, 4-

(1-Piperazinyl)-Ph, O, S), (N-1371: Et, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, S), (N-1372: Et, 2-Furyl, O, S), (N-1373: Et, 5-Me-furan-2-yl, O, S), (N-1374: Et, 5-Me-furan-2-yl, O, S), (N-1375: Et, 2-Thiazolyl, O, S), (N-1376: Et, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, S), (N-1377: Et, Benzo[b]furan-2-yl, O, S), (N-1378: Et, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1379: Et, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1380: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1381: Et, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1382: Et, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1383: Et, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1384: Et, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1385: Et, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1386: Et, Bn, O, S), (N-1387: Et, 4-Cl-Bn, O, S), (N-1388: Et, 4-Br-Bn, O, S), (N-1389: Et, 4-F-Bn, O, S), (N-1390: Et, 3,4-diCl-Bn, O, S), (N-1391: Et, 3,4-diBr-Bn, O, S), (N-1392: Et, 3,4-diF-Bn, O, S), (N-1393: Et, 4-Cl-Bz, O, S), (N-1394: Et, 3,4-diCl-Bz, O, S), (N-1395: Et, 4-Br-Bz, O, S), (N-1396: Et, 3,4-diBr-Bz, O, S), (N-1397: Et, 4-F-Bz, O, S), (N-1398: Et, 3,4-diF-Bz, O, S), (N-1399: Et, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1400: Et, 4-CN-Bn, O, S), (N-1401: COOMe, Ph, O, S), (N-1402: COOMe, 4-F-Ph, O, S), (N-1403: COOMe, 4-Br-Ph, O, S), (N-1404: COOMe, 4-Me-Ph, O, S), (N-1405: COOMe, 4-Ph-Ph, O, S), (N-1406: COOMe, 4-OMe-Ph, O, S), (N-1407: COOMe, 4-tBu-Ph, O, S), (N-1408: COOMe, 4-COOMe-Ph, O, S), (N-1409: COOMe, 4-Pen-Ph, O, S), (N-1410: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1411: COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-1412: COOMe, 3-Thienyl, O, S), (N-1413: COOMe, 2-Py, O, S), (N-1414: COOMe, 3-Py, O, S), (N-1415: COOMe, 4-Py, O, S), (N-1416: COOMe, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-1417: COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-1418: COOMe, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1419: COOMe, 4-CON(Me)H-Ph, O, S), (N-1420: COOMe, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1421: COOMe, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, S), (N-1422: COOMe, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, S), (N-1423: COOMe, 6-Me-pyridine-3-yl, O, S), (N-1424: COOMe, Quinoline-3-yl, O, S), (N-1425: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1426: COOMe, 4-N(Ac)H-Ph, O, S),

(N-1427: COOMe, 4-OH-Ph, O, S), (N-1428: COOMe, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, S),  
(N-1429: COOMe, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, S), (N-1430: COOMe, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O,  
S), (N-1431: COOMe, 4-SH-Ph, O, S), (N-1432: COOMe, 4-SMe-Ph, O, S), (N-  
1433: COOMe, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-1434: COOMe, 4-N(Me)H-Ph, O, S), (N-  
5 1435: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1436: COOMe, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, S), (N-  
1437: COOMe, 4-Et-Ph, O, S), (N-1438: COOMe, 4-iPr-Ph, O, S), (N-1439:  
COOMe, 4-nPr-Ph, O, S), (N-1440: COOMe, 4-nBu-Ph, O, S), (N-1441: COOMe,  
4-iBu-Ph, O, S), (N-1442: COOMe, 3,4-diMe-Ph, O, S), (N-1443: COOMe, 1,3-  
Benzodioxole-5-yl, O, S), (N-1444: COOMe, N-Me-pyridinium-4-yl, O, S), (N-  
10 1445: COOMe, N-Me-pyridinium-3-yl, O, S), (N-1446: COOMe, 5-Me-  
Pyridine-2-yl, O, S), (N-1447: COOMe, 2-Pyrazinyl, O, S), (N-1448: COOMe,  
3-Pyrrolyl, O, S), (N-1449: COOMe, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1450: COOMe,  
Pyridine N-oxide-4-yl, O, S), (N-1451: COOMe, Pyridine N-oxide-3-yl, O, S),  
(N-1452: COOMe, 6-OH-pyridine-3-yl, O, S), (N-1453: COOMe, 6-SH-  
15 pyridine-3-yl, O, S), (N-1454: COOMe, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, S), (N-1455:  
COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1456: COOMe, 4-CN-Ph, O, S), (N-1457: COOMe,  
4-CHO-Ph, O, S), (N-1458: COOMe, 3-Cl-Ph, O, S), (N-1459: COOMe, 3-Br-Ph,  
O, S), (N-1460: COOMe, 3-F-Ph, O, S), (N-1461: COOMe, 3-I-Ph, O, S), (N-1462:  
COOMe, 4-I-Ph, O, S), (N-1463: COOMe, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-1464: COOMe,  
20 3,4-diI-Ph, O, S), (N-1465: COOMe, Indole-6-yl, O, S), (N-1466: COOMe, 1-  
Ac-indole-6-yl, O, S), (N-1467: COOMe, 1-Me-indole-6-yl, O, S), (N-1468:  
COOMe, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, S), (N-1469: COOMe, 4-Morphorino-Ph, O, S),  
(N-1470: COOMe, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, S), (N-1471: COOMe, 2:5-diMe-  
thiophene-3-yl, O, S), (N-1472: COOMe, 2-Furyl, O, S), (N-1473: COOMe, 5-  
25 Me-furan-2-yl, O, S), (N-1474: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, O, S), (N-1475:  
COOMe, 2-Thiazolyl, O, S), (N-1476: COOMe, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, S), (N-



1477: COOMe, Benzo[b]furan-2-yl, O, S), (N-1478: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1479: COOMe, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1480: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, S), (N-1481: COOMe, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1482: COOMe, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, S), (N-1483: COOMe, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1484: COOMe, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, S), (N-1485: COOMe, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1486: COOMe, Bn, O, S), (N-1487: COOMe, 4-Cl-Bn, O, S), (N-1488: COOMe, 4-Br-Bn, O, S), (N-1489: COOMe, 4-F-Bn, O, S), (N-1490: COOMe, 3,4-diCl-Bn, O, S), (N-1491: COOMe, 3,4-diBr-Bn, O, S), (N-1492: COOMe, 3,4-diF-Bn, O, S), (N-1493: COOMe, 4-Cl-Bz, O, S), (N-1494: COOMe, 3,4-diCl-Bz, O, S), (N-1495: COOMe, 4-Br-Bz, O, S), (N-1496: COOMe, 3,4-diBr-Bz, O, S), (N-1497: COOMe, 4-F-Bz, O, S), (N-1498: COOMe, 3,4-diF-Bz, O, S), (N-1499: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, S), (N-1500: COOMe, 4-CN-Bn, O, S), (N-1501: Ph, Me, S, O), (N-1502: 4-F-Ph, Me, S, O), (N-1503: 4-Br-Ph, Me, S, O), (N-1504: 4-Me-Ph, Me, S, O), (N-1505: 4-Ph-Ph, Me, S, O), (N-1506: 4-OMe-Ph, Me, S, O), (N-1507: 4-tBu-Ph, Me, S, O), (N-1508: 4-COOMe-Ph, Me, S, O), (N-1509: 4-Pen-Ph, Me, S, O), (N-1510: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1511: 5-Cl-thiophene-2-yl, Me, S, O), (N-1512: 3-Thienyl, Me, S, O), (N-1513: 2-Py, Me, S, O), (N-1514: 3-Py, Me, S, O), (N-1515: 4-Py, Me, S, O), (N-1516: 3,4-diF-Ph, Me, S, O), (N-1517: 5-Br-thiophene-2-yl, Me, S, O), (N-1518: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1519: 4-CON(Me)H-Ph, Me, S, O), (N-1520: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1521: 4-iPrOC(=O)-Ph, Me, S, O), (N-1522: 4-nBuOC(=O)-Ph, Me, S, O), (N-1523: 6-Me-pyridine-3-yl, Me, S, O), (N-1524: Quinoline-3-yl, Me, S, O), (N-1525: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1526: 4-N(Ac)H-Ph, Me, S, O), (N-1527: 4-OH-Ph, Me, S, O), (N-1528: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1529: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Me, S, O), (N-1530: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1531: 4-SH-Ph, Me, S, O), (N-1532: 4-SMe-Ph, Me, S, O), (N-1533: 3,4-diBr-Ph, Me, S, O), (N-1534: 4-

N(Me)H-Ph, Me, S, O), (N-1535: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1536: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Me, S, O), (N-1537: 4-Et-Ph, Me, S, O), (N-1538: 4-iPr-Ph, Me, S, O), (N-1539: 4-nPr-Ph, Me, S, O), (N-1540: 4-nBu-Ph, Me, S, O), (N-1541: 4-iBu-Ph, Me, S, O), (N-1542: 3,4-diMe-Ph, Me, S, O), (N-1543: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Me, S, O), (N-1544: N-Me-pyridinium-4-yl, Me, S, O), (N-1545: N-Me-pyridinium-3-yl, Me, S, O), (N-1546: 5-Me-Pyridine-2-yl, Me, S, O), (N-1547: 2-Pyrazinyl, Me, S, O), (N-1548: 3-Pyrrolyl, Me, S, O), (N-1549: 1-Me-pyrrole-3-yl, Me, S, O), (N-1550: Pyridine N-oxide-4-yl, Me, S, O), (N-1551: Pyridine N-oxide-3-yl, Me, S, O), (N-1552: 6-OH-pyridine-3-yl, Me, S, O), (N-1553: 6-SH-pyridine-3-yl, Me, S, O), (N-1554: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Me, S, O), (N-1555: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1556: 4-CN-Ph, Me, S, O), (N-1557: 4-CHO-Ph, Me, S, O), (N-1558: 3-Cl-Ph, Me, S, O), (N-1559: 3-Br-Ph, Me, S, O), (N-1560: 3-F-Ph, Me, S, O), (N-1561: 3-I-Ph, Me, S, O), (N-1562: 4-I-Ph, Me, S, O), (N-1563: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1564: 3,4-diI-Ph, Me, S, O), (N-1565: Indole-6-yl, Me, S, O), (N-1566: 1-Ac-indole-6-yl, Me, S, O), (N-1567: 1-Me-indole-6-yl, Me, S, O), (N-1568: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Me, S, O), (N-1569: 4-Morphorino-Ph, Me, S, O), (N-1570: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Me, S, O), (N-1571: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Me, S, O), (N-1572: 2-Furyl, Me, S, O), (N-1573: 5-Me-furan-2-yl, Me, S, O), (N-1574: 5-Me-furan-2-yl, Me, S, O), (N-1575: 2-Thiazolyl, Me, S, O), (N-1576: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Me, S, O), (N-1577: Benzo[b]furan-2-yl, Me, S, O), (N-1578: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1579: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1580: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, S, O), (N-1581: 6-Cl-pyridine-3-yl, Me, S, O), (N-1582: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Me, S, O), (N-1583: 5-Cl-pyridine-2-yl, Me, S, O), (N-1584: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Me, S, O), (N-1585: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Me, S, O), (N-1586: Bn, Me, S, O), (N-1587: 4-Cl-Bn, Me, S, O), (N-1588: 4-Br-Bn, Me, S, O), (N-1589: 4-F-Bn, Me, S, O), (N-1590: 3,4-diCl-Bn, Me, S, O), (N-1591: 3,4-

diBr-Bn, Me, S, O), (N-1592: 3,4-diF-Bn, Me, S, O), (N-1593: 4-Cl-Bz, Me, S, O),  
(N-1594: 3,4-diCl-Bz, Me, S, O), (N-1595: 4-Br-Bz, Me, S, O), (N-1596: 3,4-  
diBr-Bz, Me, S, O), (N-1597: 4-F-Bz, Me, S, O), (N-1598: 3,4-diF-Bz, Me, S, O),  
(N-1599: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Me, S, O), (N-1600: 4-CN-Bn, Me, S, O), (N-1602: 4-F-Ph,  
5 Et, S, O), (N-1603: 4-Br-Ph, Et, S, O), (N-1604: 4-Me-Ph, Et, S, O), (N-1605:  
4-Ph-Ph, Et, S, O), (N-1606: 4-OMe-Ph, Et, S, O), (N-1607: 4-tBu-Ph, Et, S, O),  
(N-1608: 4-COOMe-Ph, Et, S, O), (N-1609: 4-Pen-Ph, Et, S, O), (N-1610: 4-  
NO<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1611: 5-Cl-thiophene-2-yl, Et, S, O), (N-1612: 3-Thienyl,  
Et, S, O), (N-1613: 2-Py, Et, S, O), (N-1614: 3-Py, Et, S, O), (N-1615: 4-Py, Et,  
10 S, O), (N-1616: 3,4-diF-Ph, Et, S, O), (N-1617: 5-Br-thiophene-2-yl, Et, S, O),  
(N-1618: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1619: 4-CON(Me)H-Ph, Et, S, O), (N-1620:  
4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1621: 4-iPrOC(=O)-Ph, Et, S, O), (N-1622: 4-  
nBuOC(=O)-Ph, Et, S, O), (N-1623: 6-Me-pyridine-3-yl, Et, S, O), (N-1624:  
Quinoline-3-yl, Et, S, O), (N-1625: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1626: 4-N(Ac)H-Ph,  
15 Et, S, O), (N-1627: 4-OH-Ph, Et, S, O), (N-1628: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-  
1629: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Et, S, O), (N-1630: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1631:  
4-SH-Ph, Et, S, O), (N-1632: 4-SMe-Ph, Et, S, O), (N-1633: 3,4-diBr-Ph, Et, S,  
O), (N-1634: 4-N(Me)H-Ph, Et, S, O), (N-1635: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1636:  
4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Et, S, O), (N-1637: 4-Et-Ph, Et, S, O), (N-1638: 4-iPr-Ph, Et, S,  
20 O), (N-1639: 4-nPr-Ph, Et, S, O), (N-1640: 4-nBu-Ph, Et, S, O), (N-1641: 4-  
iBu-Ph, Et, S, O), (N-1642: 3,4-diMe-Ph, Et, S, O), (N-1643: 1,3-Benzodioxole-  
5-yl, Et, S, O), (N-1644: N-Me-pyridinium-4-yl, Et, S, O), (N-1645: N-Me-  
pyridinium-3-yl, Et, S, O), (N-1646: 5-Me-Pyridine-2-yl, Et, S, O), (N-1647: 2-  
Pyrazinyl, Et, S, O), (N-1648: 3-Pyrrolyl, Et, S, O), (N-1649: 1-Me-pyrrole-3-yl,  
25 Et, S, O), (N-1650: Pyridine N-oxide-4-yl, Et, S, O), (N-1651: Pyridine N-  
oxide-3-yl, Et, S, O), (N-1652: 6-OH-pyridine-3-yl, Et, S, O), (N-1653: 6-SH-

pyridine-3-yl, Et, S, O), (N-1654: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Et, S, O), (N-1655: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1656: 4-CN-Ph, Et, S, O), (N-1657: 4-CHO-Ph, Et, S, O), (N-1658: 3-Cl-Ph, Et, S, O), (N-1659: 3-Br-Ph, Et, S, O), (N-1660: 3-F-Ph, Et, S, O), (N-1661: 3-I-Ph, Et, S, O), (N-1662: 4-I-Ph, Et, S, O), (N-1663: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1664: 3,4-diI-Ph, Et, S, O), (N-1665: Indole-6-yl, Et, S, O), (N-1666: 1-Ac-indole-6-yl, Et, S, O), (N-1667: 1-Me-indole-6-yl, Et, S, O), (N-1668: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Et, S, O), (N-1669: 4-Morphorino-Ph, Et, S, O), (N-1670: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Et, S, O), (N-1671: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Et, S, O), (N-1672: 2-Furyl, Et, S, O), (N-1673: 5-Me-furan-2-yl, Et, S, O), (N-1674: 5-Me-furan-2-yl, Et, S, O), (N-1675: 2-Thiazolyl, Et, S, O), (N-1676: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Et, S, O), (N-1677: Benzo[b]furan-2-yl, Et, S, O), (N-1678: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1679: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1680: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, S, O), (N-1681: 6-Cl-pyridine-3-yl, Et, S, O), (N-1682: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Et, S, O), (N-1683: 5-Cl-pyridine-2-yl, Et, S, O), (N-1684: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Et, S, O), (N-1685: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Et, S, O), (N-1686: Bn, Et, S, O), (N-1687: 4-Cl-Bn, Et, S, O), (N-1688: 4-Br-Bn, Et, S, O), (N-1689: 4-F-Bn, Et, S, O), (N-1690: 3,4-diCl-Bn, Et, S, O), (N-1691: 3,4-diBr-Bn, Et, S, O), (N-1692: 3,4-diF-Bn, Et, S, O), (N-1693: 4-Cl-Bz, Et, S, O), (N-1694: 3,4-diCl-Bz, Et, S, O), (N-1695: 4-Br-Bz, Et, S, O), (N-1696: 3,4-diBr-Bz, Et, S, O), (N-1697: 4-F-Bz, Et, S, O), (N-1698: 3,4-diF-Bz, Et, S, O), (N-1699: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Et, S, O), (N-1700: 4-CN-Bn, Et, S, O), (N-1701: Ph, COOMe, S, O), (N-1702: 4-F-Ph, COOMe, S, O), (N-1703: 4-Br-Ph, COOMe, S, O), (N-1704: 4-Me-Ph, COOMe, S, O), (N-1705: 4-Ph-Ph, COOMe, S, O), (N-1706: 4-OMe-Ph, COOMe, S, O), (N-1707: 4-tBu-Ph, COOMe, S, O), (N-1708: 4-COOMe-Ph, COOMe, S, O), (N-1709: 4-Pen-Ph, COOMe, S, O), (N-1710: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1711: 5-Cl-thiophene-2-yl, COOMe, S, O), (N-1712: 3-Thienyl, COOMe, S, O), (N-

1713: 2-Py, COOMe, S, O), (N-1714: 3-Py, COOMe, S, O), (N-1715: 4-Py, COOMe, S, O), (N-1716: 3,4-diF-Ph, COOMe, S, O), (N-1717: 5-Br-thiophene-2-yl, COOMe, S, O), (N-1718: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1719: 4-CON(Me)H-Ph, COOMe, S, O), (N-1720: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1721: 4-iPrOC(=O)-Ph, COOMe, S, O), (N-1722: 4-nBuOC(=O)-Ph, COOMe, S, O), (N-1723: 6-Me-pyridine-3-yl, COOMe, S, O), (N-1724: Quinoline-3-yl, COOMe, S, O), (N-1725: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1726: 4-N(Ac)H-Ph, COOMe, S, O), (N-1727: 4-OH-Ph, COOMe, S, O), (N-1728: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1729: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, COOMe, S, O), (N-1730: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1731: 4-SH-Ph, COOMe, S, O), (N-1732: 4-SMe-Ph, COOMe, S, O), (N-1733: 3,4-diBr-Ph, COOMe, S, O), (N-1734: 4-N(Me)H-Ph, COOMe, S, O), (N-1735: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1736: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, COOMe, S, O), (N-1737: 4-Et-Ph, COOMe, S, O), (N-1738: 4-iPr-Ph, COOMe, S, O), (N-1739: 4-nPr-Ph, COOMe, S, O), (N-1740: 4-nBu-Ph, COOMe, S, O), (N-1741: 4-iBu-Ph, COOMe, S, O), (N-1742: 3,4-diMe-Ph, COOMe, S, O), (N-1743: 1,3-Benzodioxole-5-yl, COOMe, S, O), (N-1744: N-Me-pyridinium-4-yl, COOMe, S, O), (N-1745: N-Me-pyridinium-3-yl, COOMe, S, O), (N-1746: 5-Me-Pyridine-2-yl, COOMe, S, O), (N-1747: 2-Pyrazinyl, COOMe, S, O), (N-1748: 3-Pyrrolyl, COOMe, S, O), (N-1749: 1-Me-pyrrole-3-yl, COOMe, S, O), (N-1750: Pyridine N-oxide-4-yl, COOMe, S, O), (N-1751: Pyridine N-oxide-3-yl, COOMe, S, O), (N-1752: 6-OH-pyridine-3-yl, COOMe, S, O), (N-1753: 6-SH-pyridine-3-yl, COOMe, S, O), (N-1754: 1-Ac-pyrrole-3-yl, COOMe, S, O), (N-1755: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1756: 4-CN-Ph, COOMe, S, O), (N-1757: 4-CHO-Ph, COOMe, S, O), (N-1758: 3-Cl-Ph, COOMe, S, O), (N-1759: 3-Br-Ph, COOMe, S, O), (N-1760: 3-F-Ph, COOMe, S, O), (N-1761: 3-I-Ph, COOMe, S, O), (N-1762: 4-I-Ph, COOMe, S, O), (N-1763: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph,

COOMe, S, O), (N-1764: 3,4-diI-Ph, COOMe, S, O), (N-1765: Indole-6-yl, COOMe, S, O), (N-1766: 1-Ac-indole-6-yl, COOMe, S, O), (N-1767: 1-Me-indole-6-yl, COOMe, S, O), (N-1768: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, COOMe, S, O), (N-1769: 4-Morpholino-Ph, COOMe, S, O), (N-1770: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, COOMe, S, O), (N-1771: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, COOMe, S, O), (N-1772: 2-Furyl, COOMe, S, O), (N-1773: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, S, O), (N-1774: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, S, O), (N-1775: 2-Thiazolyl, COOMe, S, O), (N-1776: 1:4-Benzodioxin-6-yl, COOMe, S, O), (N-1777: Benzo[b]furan-2-yl, COOMe, S, O), (N-1778: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1779: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1780: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, S, O), (N-1781: 6-Cl-pyridine-3-yl, COOMe, S, O), (N-1782: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, COOMe, S, O), (N-1783: 5-Cl-pyridine-2-yl, COOMe, S, O), (N-1784: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, COOMe, S, O), (N-1785: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, COOMe, S, O), (N-1786: Bn, COOMe, S, O), (N-1787: 4-Cl-Bn, COOMe, S, O), (N-1788: 4-Br-Bn, COOMe, S, O), (N-1789: 4-F-Bn, COOMe, S, O), (N-1790: 3,4-diCl-Bn, COOMe, S, O), (N-1791: 3,4-diBr-Bn, COOMe, S, O), (N-1792: 3,4-diF-Bn, COOMe, S, O), (N-1793: 4-Cl-Bz, COOMe, S, O), (N-1794: 3,4-diCl-Bz, COOMe, S, O), (N-1795: 4-Br-Bz, COOMe, S, O), (N-1796: 3,4-diBr-Bz, COOMe, S, O), (N-1797: 4-F-Bz, COOMe, S, O), (N-1798: 3,4-diF-Bz, COOMe, S, O), (N-1799: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, COOMe, S, O), (N-1800: 4-CN-Bn, COOMe, S, O), (N-1801: H, Ph, S, O), (N-1802: H, 4-F-Ph, S, O), (N-1803: H, 4-Br-Ph, S, O), (N-1804: H, 4-Me-Ph, S, O), (N-1805: H, 4-Ph-Ph, S, O), (N-1806: H, 4-OMe-Ph, S, O), (N-1807: H, 4-tBu-Ph, S, O), (N-1808: H, 4-COOMe-Ph, S, O), (N-1809: H, 4-Pen-Ph, S, O), (N-1810: H, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1811: H, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-1812: H, 3-Thienyl, S, O), (N-1813: H, 2-Py, S, O), (N-1814: H, 3-Py, S, O), (N-1815: H, 4-Py, S, O), (N-1816: H, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-1817: H, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-1818: H, 4-

CONH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1819: H, 4-CON(Me)H-Ph, S, O), (N-1820: H, 4-  
CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1821: H, 4-iPrOC(=O)-Ph, S, O), (N-1822: H, 4-  
nBuOC(=O)-Ph, S, O), (N-1823: H, 6-Me-pyridine-3-yl, S, O), (N-1824: H,  
Quinoline-3-yl, S, O), (N-1825: H, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1826: H, 4-N(Ac)H-Ph, S,  
5 O), (N-1827: H, 4-OH-Ph, S, O), (N-1828: H, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1829: H,  
3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, O), (N-1830: H, 3,4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1831: H, 4-SH-  
Ph, S, O), (N-1832: H, 4-SMe-Ph, S, O), (N-1833: H, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-1834:  
H, 4-N(Me)H-Ph, S, O), (N-1835: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1836: H, 4-  
N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, S, O), (N-1837: H, 4-Et-Ph, S, O), (N-1838: H, 4-iPr-Ph, S, O),  
10 (N-1839: H, 4-nPr-Ph, S, O), (N-1840: H, 4-nBu-Ph, S, O), (N-1841: H, 4-iBu-  
Ph, S, O), (N-1842: H, 3,4-diMe-Ph, S, O), (N-1843: H, 1,3-Benzodioxole-5-yl, S,  
O), (N-1844: H, N-Me-pyridinium-4-yl, S, O), (N-1845: H, N-Me-pyridinium-  
3-yl, S, O), (N-1846: H, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, O), (N-1847: H, 2-Pyrazinyl, S,  
O), (N-1848: H, 3-Pyrrolyl, S, O), (N-1849: H, 1-Me-pyrrole-3-yl, S, O), (N-  
15 1850: H, Pyridine N-oxide-4-yl, S, O), (N-1851: H, Pyridine N-oxide-3-yl, S, O),  
(N-1852: H, 6-OH-pyridine-3-yl, S, O), (N-1853: H, 6-SH-pyridine-3-yl, S, O),  
(N-1854: H, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, O), (N-1855: H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-1856: H,  
4-CN-Ph, S, O), (N-1857: H, 4-CHO-Ph, S, O), (N-1858: H, 3-Cl-Ph, S, O), (N-  
1859: H, 3-Br-Ph, S, O), (N-1860: H, 3-F-Ph, S, O), (N-1861: H, 3-I-Ph, S, O),  
20 (N-1862: H, 4-I-Ph, S, O), (N-1863: H, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-1864: H, 3,4-diI-Ph,  
S, O), (N-1865: H, Indole-6-yl, S, O), (N-1866: H, 1-Ac-indole-6-yl, S, O), (N-  
1867: H, 1-Me-indole-6-yl, S, O), (N-1868: H, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, O), (N-  
1869: H, 4-Morphorino-Ph, S, O), (N-1870: H, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, O), (N-  
1871: H, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, O), (N-1872: H, 2-Furyl, S, O), (N-1873: H,  
25 5-Me-furan-2-yl, S, O), (N-1874: H, 5-Me-furan-2-yl, S, O), (N-1875: H, 2-  
Thiazolyl, S, O), (N-1876: H, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, O), (N-1877: H,

Benzo[b]furan-2-yl, S, O), (N-1878: H, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1879: H, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1880: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1881: H, 6-Cl-pyridine-3-yl, S, O), (N-1882: H, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, S, O), (N-1883: H, 5-Cl-pyridine-2-yl, S, O), (N-1884: H, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, S, O), (N-1885: H, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, S, O), (N-1886: H, Bn, S, O), (N-1887: H, 4-Cl-Bn, S, O), (N-1888: H, 4-Br-Bn, S, O), (N-1889: H, 4-F-Bn, S, O), (N-1890: H, 3,4-diCl-Bn, S, O), (N-1891: H, 3,4-diBr-Bn, S, O), (N-1892: H, 3,4-diF-Bn, S, O), (N-1893: H, 4-Cl-Bz, S, O), (N-1894: H, 3,4-diCl-Bz, S, O), (N-1895: H, 4-Br-Bz, S, O), (N-1896: H, 3,4-diBr-Bz, S, O), (N-1897: H, 4-F-Bz, S, O), (N-1898: H, 3,4-diF-Bz, S, O), (N-1899: H, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, O), (N-1900: H, 4-CN-Bn, S, O), (N-1901: Et, Ph, S, O), (N-1902: Et, 4-F-Ph, S, O), (N-1903: Et, 4-Br-Ph, S, O), (N-1904: Et, 4-Me-Ph, S, O), (N-1905: Et, 4-Ph-Ph, S, O), (N-1906: Et, 4-OMe-Ph, S, O), (N-1907: Et, 4-tBu-Ph, S, O), (N-1908: Et, 4-COOMe-Ph, S, O), (N-1909: Et, 4-Pen-Ph, S, O), (N-1910: Et, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1911: Et, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-1912: Et, 3-Thienyl, S, O), (N-1913: Et, 2-Py, S, O), (N-1914: Et, 3-Py, S, O), (N-1915: Et, 4-Py, S, O), (N-1916: Et, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-1917: Et, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-1918: Et, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1919: Et, 4-CON(Me)H-Ph, S, O), (N-1920: Et, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1921: Et, 4-iPrOC(=O)-Ph, S, O), (N-1922: Et, 4-nBuOC(=O)-Ph, S, O), (N-1923: Et, 6-Me-pyridine-3-yl, S, O), (N-1924: Et, Quinoline-3-yl, S, O), (N-1925: Et, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1926: Et, 4-N(Ac)H-Ph, S, O), (N-1927: Et, 4-OH-Ph, S, O), (N-1928: Et, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1929: Et, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, O), (N-1930: Et, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1931: Et, 4-SH-Ph, S, O), (N-1932: Et, 4-SMe-Ph, S, O), (N-1933: Et, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-1934: Et, 4-N(Me)H-Ph, S, O), (N-1935: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1936: Et, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, S, O), (N-1937: Et, 4-Et-Ph, S, O), (N-1938: Et, 4-iPr-Ph, S, O), (N-1939: Et, 4-nPr-Ph, S, O), (N-



1940: Et, 4-nBu-Ph, S, O), (N-1941: Et, 4-iBu-Ph, S, O), (N-1942: Et, 3,4-diMe-Ph, S, O), (N-1943: Et, 1,3-Benzodioxole-5-yl, S, O), (N-1944: Et, N-Me-pyridinium-4-yl, S, O), (N-1945: Et, N-Me-pyridinium-3-yl, S, O), (N-1946: Et, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, O), (N-1947: Et, 2-Pyrazinyl, S, O), (N-1948: Et, 3-Pyrrolyl, S, O), (N-1949: Et, 1-Me-pyrrole-3-yl, S, O), (N-1950: Et, Pyridine N-oxide-4-yl, S, O), (N-1951: Et, Pyridine N-oxide-3-yl, S, O), (N-1952: Et, 6-OH-pyridine-3-yl, S, O), (N-1953: Et, 6-SH-pyridine-3-yl, S, O), (N-1954: Et, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, O), (N-1955: Et, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-1956: Et, 4-CN-Ph, S, O), (N-1957: Et, 4-CHO-Ph, S, O), (N-1958: Et, 3-Cl-Ph, S, O), (N-1959: Et, 3-Br-Ph, S, O), (N-1960: Et, 3-F-Ph, S, O), (N-1961: Et, 3-I-Ph, S, O), (N-1962: Et, 4-I-Ph, S, O), (N-1963: Et, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-1964: Et, 3,4-diI-Ph, S, O), (N-1965: Et, Indole-6-yl, S, O), (N-1966: Et, 1-Ac-indole-6-yl, S, O), (N-1967: Et, 1-Me-indole-6-yl, S, O), (N-1968: Et, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, O), (N-1969: Et, 4-Morphorino-Ph, S, O), (N-1970: Et, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, O), (N-1971: Et, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, O), (N-1972: Et, 2-Furyl, S, O), (N-1973: Et, 5-Me-furan-2-yl, S, O), (N-1974: Et, 5-Me-furan-2-yl, S, O), (N-1975: Et, 2-Thiazolyl, S, O), (N-1976: Et, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, O), (N-1977: Et, Benzo[b]furan-2-yl, S, O), (N-1978: Et, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-1979: Et, 4-

3,4-diF-Bz, S, O), (N-1999: Et, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, O), (N-2000: Et, 4-CN-Bn, S, O),  
(N-2001: COOMe, Ph, S, O), (N-2002: COOMe, 4-F-Ph, S, O), (N-2003: COOMe,  
4-Br-Ph, S, O), (N-2004: COOMe, 4-Me-Ph, S, O), (N-2005: COOMe, 4-Ph-Ph, S,  
O), (N-2006: COOMe, 4-OMe-Ph, S, O), (N-2007: COOMe, 4-tBu-Ph, S, O), (N-  
5 2008: COOMe, 4-COOMe-Ph, S, O), (N-2009: COOMe, 4-Pen-Ph, S, O), (N-2010:  
COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2011: COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-  
2012: COOMe, 3-Thienyl, S, O), (N-2013: COOMe, 2-Py, S, O), (N-2014: COOMe,  
3-Py, S, O), (N-2015: COOMe, 4-Py, S, O), (N-2016: COOMe, 3,4-diF-Ph, S, O),  
(N-2017: COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-2018: COOMe, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph,  
10 S, O), (N-2019: COOMe, 4-CON(Me)H-Ph, S, O), (N-2020: COOMe, 4-  
CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2021: COOMe, 4-iPrOC(=O)-Ph, S, O), (N-2022:  
COOMe, 4-nBuOC(=O)-Ph, S, O), (N-2023: COOMe, 6-Me-pyridine-3-yl, S, O),  
(N-2024: COOMe, Quinoline-3-yl, S, O), (N-2025: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, S, O),  
(N-2026: COOMe, 4-N(Ac)H-Ph, S, O), (N-2027: COOMe, 4-OH-Ph, S, O), (N-  
15 2028: COOMe, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2029: COOMe, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, S, O),  
(N-2030: COOMe, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2031: COOMe, 4-SH-Ph, S, O),  
(N-2032: COOMe, 4-SMe-Ph, S, O), (N-2033: COOMe, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-  
2034: COOMe, 4-N(Me)H-Ph, S, O), (N-2035: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-  
2036: COOMe, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, S, O), (N-2037: COOMe, 4-Et-Ph, S, O), (N-2038:  
20 COOMe, 4-iPr-Ph, S, O), (N-2039: COOMe, 4-nPr-Ph, S, O), (N-2040: COOMe,  
4-nBu-Ph, S, O), (N-2041: COOMe, 4-iBu-Ph, S, O), (N-2042: COOMe, 3,4-  
diMe-Ph, S, O), (N-2043: COOMe, 1,3-Benzodioxole-5-yl, S, O), (N-2044:  
COOMe, N-Me-pyridinium-4-yl, S, O), (N-2045: COOMe, N-Me-pyridinium-3-  
yl, S, O), (N-2046: COOMe, 5-Me-Pyridine-2-yl, S, O), (N-2047: COOMe, 2-  
25 Pyrazinyl, S, O), (N-2048: COOMe, 3-Pyrrolyl, S, O), (N-2049: COOMe, 1-Me-  
pyrrole-3-yl, S, O), (N-2050: COOMe, Pyridine N-oxide-4-yl, S, O), (N-2051:

COOMe, Pyridine N-oxide-3-yl, S, O), (N-2052: COOMe, 6-OH-pyridine-3-yl, S, O), (N-2053: COOMe, 6-SH-pyridine-3-yl, S, O), (N-2054: COOMe, 1-Ac-pyrrole-3-yl, S, O), (N-2055: COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-2056: COOMe, 4-CN-Ph, S, O), (N-2057: COOMe, 4-CHO-Ph, S, O), (N-2058: COOMe, 3-Cl-Ph, S, O), (N-2059: COOMe, 3-Br-Ph, S, O), (N-2060: COOMe, 3-F-Ph, S, O), (N-2061: COOMe, 3-I-Ph, S, O), (N-2062: COOMe, 4-I-Ph, S, O), (N-2063: COOMe, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-2064: COOMe, 3,4-diI-Ph, S, O), (N-2065: COOMe, Indole-6-yl, S, O), (N-2066: COOMe, 1-Ac-indole-6-yl, S, O), (N-2067: COOMe, 1-Me-indole-6-yl, S, O), (N-2068: COOMe, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, S, O), (N-2069: COOMe, 4-Morphorino-Ph, S, O), (N-2070: COOMe, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, S, O), (N-2071: COOMe, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, S, O), (N-2072: COOMe, 2-Furyl, S, O), (N-2073: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, S, O), (N-2074: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, S, O), (N-2075: COOMe, 2-Thiazolyl, S, O), (N-2076: COOMe, 1:4-Benzodioxin-6-yl, S, O), (N-2077: COOMe, Benzo[b]furan-2-yl, S, O), (N-2078: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2079: COOMe, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2080: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, S, O), (N-2081: COOMe, 6-Cl-pyridine-3-yl, S, O), (N-2082: COOMe, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, S, O), (N-2083: COOMe, 5-Cl-pyridine-2-yl, S, O), (N-2084: COOMe, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, S, O), (N-2085: COOMe, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, S, O), (N-2086: COOMe, Bn, S, O), (N-2087: COOMe, 4-Cl-Bn, S, O), (N-2088: COOMe, 4-Br-Bn, S, O), (N-2089: COOMe, 4-F-Bn, S, O), (N-2090: COOMe, 3,4-diCl-Bn, S, O), (N-2091: COOMe, 3,4-diBr-Bn, S, O), (N-2092: COOMe, 3,4-diF-Bn, S, O), (N-2093: COOMe, 4-Cl-Bz, S, O), (N-2094: COOMe, 3,4-diCl-Bz, S, O), (N-2095: COOMe, 4-Br-Bz, S, O), (N-2096: COOMe, 3,4-diBr-Bz, S, O), (N-2097: COOMe, 4-F-Bz, S, O), (N-2098: COOMe, 3,4-diF-Bz, S, O), (N-2099: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, S, O), (N-2100: COOMe, 4-CN-Bn, S, O), (N-2101: Ph, Me, O, O), (N-2102: 4-F-Ph, Me, O, O), (N-2103: 4-Br-Ph, Me, O,

O), (N-2104: 4-Me-Ph, Me, O, O), (N-2105: 4-Ph-Ph, Me, O, O), (N-2106: 4-OMe-Ph, Me, O, O), (N-2107: 4-tBu-Ph, Me, O, O), (N-2108: 4-COOMe-Ph, Me, O, O), (N-2109: 4-Pen-Ph, Me, O, O), (N-2110: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2111: 5-Cl-thiophene-2-yl, Me, O, O), (N-2112: 3-Thienyl, Me, O, O), (N-2113: 2-Py, Me, O, O), (N-2114: 3-Py, Me, O, O), (N-2115: 4-Py, Me, O, O), (N-2116: 3,4-diF-Ph, Me, O, O), (N-2117: 5-Br-thiophene-2-yl, Me, O, O), (N-2118: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2119: 4-CON(Me)H-Ph, Me, O, O), (N-2120: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2121: 4-iPrOC(=O)-Ph, Me, O, O), (N-2122: 4-nBuOC(=O)-Ph, Me, O, O), (N-2123: 6-Me-pyridine-3-yl, Me, O, O), (N-2124: Quinoline-3-yl, Me, O, O), (N-2125: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2126: 4-N(Ac)H-Ph, Me, O, O), (N-2127: 4-OH-Ph, Me, O, O), (N-2128: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2129: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Me, O, O), (N-2130: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2131: 4-SH-Ph, Me, O, O), (N-2132: 4-SMe-Ph, Me, O, O), (N-2133: 3,4-diBr-Ph, Me, O, O), (N-2134: 4-N(Me)H-Ph, Me, O, O), (N-2135: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2136: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Me, O, O), (N-2137: 4-Et-Ph, Me, O, O), (N-2138: 4-iPr-Ph, Me, O, O), (N-2139: 4-nPr-Ph, Me, O, O), (N-2140: 4-nBu-Ph, Me, O, O), (N-2141: 4-iBu-Ph, Me, O, O), (N-2142: 3,4-diMe-Ph, Me, O, O), (N-2143: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Me, O, O), (N-2144: N-Me-pyridinium-4-yl, Me, O, O), (N-2145: N-Me-pyridinium-3-yl, Me, O, O), (N-2146: 5-Me-Pyridine-2-yl, Me, O, O), (N-2147: 2-Pyrazinyl, Me, O, O), (N-2148: 3-Pyrrolyl, Me, O, O), (N-2149: 1-Me-pyrrole-3-yl, Me, O, O), (N-2150: Pyridine N-oxide-4-yl, Me, O, O), (N-2151: Pyridine N-oxide-3-yl, Me, O, O), (N-2152: 6-OH-pyridine-3-yl, Me, O, O), (N-2153: 6-SH-pyridine-3-yl, Me, O, O), (N-2154: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Me, O, O), (N-2155: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2156: 4-CN-Ph, Me, O, O), (N-2157: 4-CHO-Ph, Me, O, O), (N-2158: 3-Cl-Ph, Me, O, O), (N-2159: 3-Br-Ph, Me, O, O), (N-2160: 3-F-Ph, Me, O, O), (N-2161: 3-I-Ph, Me, O, O), (N-2162: 4-I-Ph, Me, O,

O), (N-2163: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2164: 3,4-diI-Ph, Me, O, O), (N-2165: Indole-6-yl, Me, O, O), (N-2166: 1-Ac-indole-6-yl, Me, O, O), (N-2167: 1-Me-indole-6-yl, Me, O, O), (N-2168: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Me, O, O), (N-2169: 4-Morphorino-Ph, Me, O, O), (N-2170: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Me, O, O), (N-2171: 5 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Me, O, O), (N-2172: 2-Furyl, Me, O, O), (N-2173: 5-Me-furan-2-yl, Me, O, O), (N-2174: 5-Me-furan-2-yl, Me, O, O), (N-2175: 2-Thiazolyl, Me, O, O), (N-2176: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Me, O, O), (N-2177: Benzo[b]furan-2-yl, Me, O, O), (N-2178: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2179: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2180: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Me, O, O), (N-2181: 6-10 Cl-pyridine-3-yl, Me, O, O), (N-2182: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Me, O, O), (N-2183: 5-Cl-pyridine-2-yl, Me, O, O), (N-2184: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Me, O, O), (N-2185: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Me, O, O), (N-2186: Bn, Me, O, O), (N-2187: 4-Cl-Bn, Me, O, O), (N-2188: 4-Br-Bn, Me, O, O), (N-2189: 4-F-Bn, Me, O, O), (N-2190: 3,4-diCl-Bn, Me, O, O), (N-2191: 3,4-diBr-Bn, Me, O, O), (N-2192: 3,4-diF-Bn, Me, 15 O, O), (N-2193: 4-Cl-Bz, Me, O, O), (N-2194: 3,4-diCl-Bz, Me, O, O), (N-2195: 4-Br-Bz, Me, O, O), (N-2196: 3,4-diBr-Bz, Me, O, O), (N-2197: 4-F-Bz, Me, O, O), (N-2198: 3,4-diF-Bz, Me, O, O), (N-2199: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Me, O, O), (N-2200: 4-CN-Bn, Me, O, O), (N-2201: Ph, Et, O, O), (N-2202: 4-F-Ph, Et, O, O), (N-2203: 4-Br-Ph, Et, O, O), (N-2204: 4-Me-Ph, Et, O, O), (N-2205: 4-Ph-Ph, Et, O, O), 20 (N-2206: 4-OMe-Ph, Et, O, O), (N-2207: 4-tBu-Ph, Et, O, O), (N-2208: 4-COOMe-Ph, Et, O, O), (N-2209: 4-Pen-Ph, Et, O, O), (N-2210: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2211: 5-Cl-thiophene-2-yl, Et, O, O), (N-2212: 3-Thienyl, Et, O, O), (N-2213: 2-Py, Et, O, O), (N-2214: 3-Py, Et, O, O), (N-2215: 4-Py, Et, O, O), (N-2216: 3,4-diF-Ph, Et, O, O), (N-2217: 5-Br-thiophene-2-yl, Et, O, O), (N-2218: 25 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2219: 4-CON(Me)H-Ph, Et, O, O), (N-2220: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2221: 4-iPrOC(=O)-Ph, Et, O, O), (N-2222: 4-

nBuOC(=O)-Ph, Et, O, O), (N-2223: 6-Me-pyridine-3-yl, Et, O, O), (N-2224: Quinoline-3-yl, Et, O, O), (N-2225: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2226: 4-N(Ac)H-Ph, Et, O, O), (N-2227: 4-OH-Ph, Et, O, O), (N-2228: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2229: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, Et, O, O), (N-2230: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2231: 4-SH-Ph, Et, O, O), (N-2232: 4-SMe-Ph, Et, O, O), (N-2233: 3,4-diBr-Ph, Et, O, O), (N-2234: 4-N(Me)H-Ph, Et, O, O), (N-2235: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2236: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, Et, O, O), (N-2237: 4-Et-Ph, Et, O, O), (N-2238: 4-iPr-Ph, Et, O, O), (N-2239: 4-nPr-Ph, Et, O, O), (N-2240: 4-nBu-Ph, Et, O, O), (N-2241: 4-iBu-Ph, Et, O, O), (N-2242: 3,4-diMe-Ph, Et, O, O), (N-2243: 1,3-Benzodioxole-5-yl, Et, O, O), (N-2244: N-Me-pyridinium-4-yl, Et, O, O), (N-2245: N-Me-pyridinium-3-yl, Et, O, O), (N-2246: 5-Me-Pyridine-2-yl, Et, O, O), (N-2247: 2-Pyrazinyl, Et, O, O), (N-2248: 3-Pyrrolyl, Et, O, O), (N-2249: 1-Me-pyrrole-3-yl, Et, O, O), (N-2250: Pyridine N-oxide-4-yl, Et, O, O), (N-2251: Pyridine N-oxide-3-yl, Et, O, O), (N-2252: 6-OH-pyridine-3-yl, Et, O, O), (N-2253: 6-SH-pyridine-3-yl, Et, O, O), (N-2254: 1-Ac-pyrrole-3-yl, Et, O, O), (N-2255: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2256: 4-CN-Ph, Et, O, O), (N-2257: 4-CHO-Ph, Et, O, O), (N-2258: 3-Cl-Ph, Et, O, O), (N-2259: 3-Br-Ph, Et, O, O), (N-2260: 3-F-Ph, Et, O, O), (N-2261: 3-I-Ph, Et, O, O), (N-2262: 4-I-Ph, Et, O, O), (N-2263: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2264: 3,4-diI-Ph, Et, O, O), (N-2265: Indole-6-yl, Et, O, O), (N-2266: 1-Ac-indole-6-yl, Et, O, O), (N-2267: 1-Me-indole-6-yl, Et, O, O), (N-2268: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, Et, O, O), (N-2269: 4-Morphorino-Ph, Et, O, O), (N-2270: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, Et, O, O), (N-2271: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, Et, O, O), (N-2272: 2-Furyl, Et, O, O), (N-2273: 5-Me-furan-2-yl, Et, O, O), (N-2274: 5-Me-furan-2-yl, Et, O, O), (N-2275: 2-Thiazolyl, Et, O, O), (N-2276: 1:4-Benzodioxin-6-yl, Et, O, O), (N-2277: Benzo[b]furan-2-yl, Et, O, O), (N-2278: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2279: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2280:

4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, Et, O, O), (N-2281: 6-Cl-pyridine-3-yl, Et, O, O), (N-2282: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, Et, O, O), (N-2283: 5-Cl-pyridine-2-yl, Et, O, O), (N-2284: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, Et, O, O), (N-2285: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, Et, O, O), (N-2286: Bn, Et, O, O), (N-2287: 4-Cl-Bn, Et, O, O), (N-2288: 4-Br-Bn, Et, O, O),  
5 (N-2289: 4-F-Bn, Et, O, O), (N-2290: 3,4-diCl-Bn, Et, O, O), (N-2291: 3,4-diBr-Bn, Et, O, O), (N-2292: 3,4-diF-Bn, Et, O, O), (N-2293: 4-Cl-Bz, Et, O, O), (N-2294: 3,4-diCl-Bz, Et, O, O), (N-2295: 4-Br-Bz, Et, O, O), (N-2296: 3,4-diBr-Bz, Et, O, O), (N-2297: 4-F-Bz, Et, O, O), (N-2298: 3,4-diF-Bz, Et, O, O), (N-2299: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, Et, O, O), (N-2300: 4-CN-Bn, Et, O, O), (N-2301: Ph, COOMe, O, O),  
10 (N-2302: 4-F-Ph, COOMe, O, O), (N-2303: 4-Br-Ph, COOMe, O, O), (N-2304: 4-Me-Ph, COOMe, O, O), (N-2305: 4-Ph-Ph, COOMe, O, O), (N-2306: 4-OMe-Ph, COOMe, O, O), (N-2307: 4-tBu-Ph, COOMe, O, O), (N-2308: 4-COOMe-Ph, COOMe, O, O), (N-2309: 4-Pen-Ph, COOMe, O, O), (N-2310: 4-NO<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2311: 5-Cl-thiophene-2-yl, COOMe, O, O), (N-2312: 3-Thienyl, COOMe, O, O),  
15 (N-2313: 2-Py, COOMe, O, O), (N-2314: 3-Py, COOMe, O, O), (N-2315: 4-Py, COOMe, O, O), (N-2316: 3,4-diF-Ph, COOMe, O, O), (N-2317: 5-Br-thiophene-2-yl, COOMe, O, O), (N-2318: 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2319: 4-CON(Me)H-Ph, COOMe, O, O), (N-2320: 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2321: 4-iPrOC(=O)-Ph, COOMe, O, O), (N-2322: 4-nBuOC(=O)-Ph, COOMe, O, O),  
20 (N-2323: 6-Me-pyridine-3-yl, COOMe, O, O), (N-2324: Quinoline-3-yl, COOMe, O, O), (N-2325: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2326: 4-N(Ac)H-Ph, COOMe, O, O), (N-2327: 4-OH-Ph, COOMe, O, O), (N-2328: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2329: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, COOMe, O, O), (N-2330: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2331: 4-SH-Ph, COOMe, O, O),  
25 (N-2332: 4-SMe-Ph, COOMe, O, O), (N-2333: 3,4-diBr-Ph, COOMe, O, O), (N-2334: 4-N(Me)H-Ph, COOMe, O, O), (N-2335: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O),

(N-2336: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, COOMe, O, O), (N-2337: 4-Et-Ph, COOMe, O, O), (N-2338: 4-iPr-Ph, COOMe, O, O), (N-2339: 4-nPr-Ph, COOMe, O, O), (N-2340: 4-nBu-Ph, COOMe, O, O), (N-2341: 4-iBu-Ph, COOMe, O, O), (N-2342: 3,4-diMe-Ph, COOMe, O, O), (N-2343: 1,3-Benzodioxole-5-yl, COOMe, O, O), (N-2344: N-Me-pyridinium-4-yl, COOMe, O, O), (N-2345: N-Me-pyridinium-3-yl, COOMe, O, O), (N-2346: 5-Me-Pyridine-2-yl, COOMe, O, O), (N-2347: 2-Pyrazinyl, COOMe, O, O), (N-2348: 3-Pyrrolyl, COOMe, O, O), (N-2349: 1-Me-pyrrole-3-yl, COOMe, O, O), (N-2350: Pyridine N-oxide-4-yl, COOMe, O, O), (N-2351: Pyridine N-oxide-3-yl, COOMe, O, O), (N-2352: 6-OH-pyridine-3-yl, COOMe, O, O), (N-2353: 6-SH-pyridine-3-yl, COOMe, O, O), (N-2354: 1-Ac-pyrrole-3-yl, COOMe, O, O), (N-2355: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2356: 4-CN-Ph, COOMe, O, O), (N-2357: 4-CHO-Ph, COOMe, O, O), (N-2358: 3-Cl-Ph, COOMe, O, O), (N-2359: 3-Br-Ph, COOMe, O, O), (N-2360: 3-F-Ph, COOMe, O, O), (N-2361: 3-I-Ph, COOMe, O, O), (N-2362: 4-I-Ph, COOMe, O, O), (N-2363: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2364: 3,4-diI-Ph, COOMe, O, O), (N-2365: Indole-6-yl, COOMe, O, O), (N-2366: 1-Ac-indole-6-yl, COOMe, O, O), (N-2367: 1-Me-indole-6-yl, COOMe, O, O), (N-2368: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, COOMe, O, O), (N-2369: 4-Morphorino-Ph, COOMe, O, O), (N-2370: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, COOMe, O, O), (N-2371: 2:5-diMe-thiophene-3-yl, COOMe, O, O), (N-2372: 2-Furyl, COOMe, O, O), (N-2373: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, O, O), (N-2374: 5-Me-furan-2-yl, COOMe, O, O), (N-2375: 2-Thiazolyl, COOMe, O, O), (N-2376: 1:4-Benzodioxin-6-yl, COOMe, O, O), (N-2377: Benzo[b]furan-2-yl, COOMe, O, O), (N-2378: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2379: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2380: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COOMe, O, O), (N-2381: 6-Cl-pyridine-3-yl, COOMe, O, O), (N-2382: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, COOMe, O, O), (N-2383: 5-Cl-pyridine-2-yl, COOMe, O, O), (N-2384: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, COOMe, O, O),



(N-2385: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, COOMe, O, O), (N-2386: Bn, COOMe, O, O), (N-2387: 4-Cl-Bn, COOMe, O, O), (N-2388: 4-Br-Bn, COOMe, O, O), (N-2389: 4-F-Bn, COOMe, O, O), (N-2390: 3,4-diCl-Bn, COOMe, O, O), (N-2391: 3,4-diBr-Bn, COOMe, O, O), (N-2392: 3,4-diF-Bn, COOMe, O, O), (N-2393: 4-Cl-Bz, COOMe, O, O), (N-2394: 3,4-diCl-Bz, COOMe, O, O), (N-2395: 4-Br-Bz, COOMe, O, O), (N-2396: 3,4-diBr-Bz, COOMe, O, O), (N-2397: 4-F-Bz, COOMe, O, O), (N-2398: 3,4-diF-Bz, COOMe, O, O), (N-2399: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, COOMe, O, O), (N-2400: 4-CN-Bn, COOMe, O, O), (N-2401: H, Ph, O, O), (N-2402: H, 4-F-Ph, O, O), (N-2403: H, 4-Br-Ph, O, O), (N-2404: H, 4-Me-Ph, O, O), (N-2405: H, 4-Ph-Ph, O, O), (N-2406: H, 4-OMe-Ph, O, O), (N-2407: H, 4-tBu-Ph, O, O), (N-2408: H, 4-COOMe-Ph, O, O), (N-2409: H, 4-Pen-Ph, O, O), (N-2410: H, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2411: H, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-2412: H, 3-Thienyl, O, O), (N-2413: H, 2-Py, O, O), (N-2414: H, 3-Py, O, O), (N-2415: H, 4-Py, O, O), (N-2416: H, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-2417: H, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-2418: H, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2419: H, 4-CON(Me)H-Ph, O, O), (N-2420: H, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2421: H, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, O), (N-2422: H, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, O), (N-2423: H, 6-Me-pyridine-3-yl, O, O), (N-2424: H, Quinoline-3-yl, O, O), (N-2425: H, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2426: H, 4-N(Ac)H-Ph, O, O), (N-2427: H, 4-OH-Ph, O, O), (N-2428: H, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2429: H, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, O), (N-2430: H, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2431: H, 4-SH-Ph, O, O), (N-2432: H, 4-SMe-Ph, O, O), (N-2433: H, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-2434: H, 4-N(Me)H-Ph, O, O), (N-2435: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2436: H, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, O), (N-2437: H, 4-Et-Ph, O, O), (N-2438: H, 4-iPr-Ph, O, O), (N-2439: H, 4-nPr-Ph, O, O), (N-2440: H, 4-nBu-Ph, O, O), (N-2441: H, 4-iBu-Ph, O, O), (N-2442: H, 3,4-diMe-Ph, O, O), (N-2443: H, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O, O), (N-2444: H, N-Me-pyridinium-4-yl, O, O), (N-2445: H, N-Me-pyridinium-

3-yl, O, O), (N-2446: H, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, O), (N-2447: H, 2-Pyrazinyl, O, O), (N-2448: H, 3-Pyrrolyl, O, O), (N-2449: H, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2450: H, Pyridine N-oxide-4-yl, O, O), (N-2451: H, Pyridine N-oxide-3-yl, O, O), (N-2452: H, 6-OH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2453: H, 6-SH-pyridine-3-yl, O, O),  
5 (N-2454: H, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2455: H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2456: H, 4-CN-Ph, O, O), (N-2457: H, 4-CHO-Ph, O, O), (N-2458: H, 3-Cl-Ph, O, O), (N-2459: H, 3-Br-Ph, O, O), (N-2460: H, 3-F-Ph, O, O), (N-2461: H, 3-I-Ph, O, O), (N-2462: H, 4-I-Ph, O, O), (N-2463: H, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2464: H, 3,4-diI-Ph, O, O), (N-2465: H, Indole-6-yl, O, O), (N-2466: H, 1-Ac-indole-6-yl, O, O),  
10 (N-2467: H, 1-Me-indole-6-yl, O, O), (N-2468: H, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, O), (N-2469: H, 4-Morphorino-Ph, O, O), (N-2470: H, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, O), (N-2471: H, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, O), (N-2472: H, 2-Furyl, O, O), (N-2473: H, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2474: H, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2475: H, 2-Thiazolyl, O, O), (N-2476: H, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, O), (N-2477: H, Benzo[b]furan-2-yl, O, O), (N-2478: H, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2479: H, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2480: H, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2481: H, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2482: H, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2483: H, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2484: H, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2485: H, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2486: H, Bn, O, O), (N-2487: H, 4-Cl-Bn, O, O), (N-2488: H, 4-Br-Bn, O, O), (N-2489: H, 4-F-Bn, O, O), (N-2490: H, 3,4-diCl-Bn, O, O), (N-2491: H, 3,4-diBr-Bn, O, O), (N-2492: H, 3,4-diF-Bn, O, O), (N-2493: H, 4-Cl-Bz, O, O), (N-2494: H, 3,4-diCl-Bz, O, O), (N-2495: H, 4-Br-Bz, O, O), (N-2496: H, 3,4-diBr-Bz, O, O), (N-2497: H, 4-F-Bz, O, O), (N-2498: H, 3,4-diF-Bz, O, O), (N-2499: H, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2500: H, 4-CN-Bn, O, O), (N-2501: Me, Ph, O, O), (N-2502: Me, 4-F-Ph, O, O), (N-2503: Me, 4-Br-Ph, O, O), (N-2504: Me, 4-Me-Ph, O, O), (N-2505: Me, 4-Ph-Ph, O, O), (N-2506: Me, 4-OMe-Ph, O,

O), (N-2507: Me, 4-tBu-Ph, O, O), (N-2508: Me, 4-COOMe-Ph, O, O), (N-2509: Me, 4-Pen-Ph, O, O), (N-2510: Me, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2511: Me, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-2512: Me, 3-Thienyl, O, O), (N-2513: Me, 2-Py, O, O), (N-2514: Me, 3-Py, O, O), (N-2515: Me, 4-Py, O, O), (N-2516: Me, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-2517: Me, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-2518: Me, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2519: Me, 4-CON(Me)H-Ph, O, O), (N-2520: Me, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2521: Me, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, O), (N-2522: Me, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, O), (N-2523: Me, 6-Me-pyridine-3-yl, O, O), (N-2524: Me, Quinoline-3-yl, O, O), (N-2525: Me, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2526: Me, 4-N(Ac)H-Ph, O, O), (N-2527: Me, 4-OH-Ph, O, O), (N-2528: Me, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2529: Me, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, O), (N-2530: Me, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2531: Me, 4-SH-Ph, O, O), (N-2532: Me, 4-SMe-Ph, O, O), (N-2533: Me, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-2534: Me, 4-N(Me)H-Ph, O, O), (N-2535: Me, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2536: Me, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, O), (N-2537: Me, 4-Et-Ph, O, O), (N-2538: Me, 4-iPr-Ph, O, O), (N-2539: Me, 4-nPr-Ph, O, O), (N-2540: Me, 4-nBu-Ph, O, O), (N-2541: Me, 4-iBu-Ph, O, O), (N-2542: Me, 3,4-diMe-Ph, O, O), (N-2543: Me, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O, O), (N-2544: Me, N-Me-pyridinium-4-yl, O, O), (N-2545: Me, N-Me-pyridinium-3-yl, O, O), (N-2546: Me, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, O), (N-2547: Me, 2-Pyrazinyl, O, O), (N-2548: Me, 3-Pyrrolyl, O, O), (N-2549: Me, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2550: Me, Pyridine N-oxide-4-yl, O, O), (N-2551: Me, Pyridine N-oxide-3-yl, O, O), (N-2552: Me, 6-OH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2553: Me, 6-SH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2554: Me, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2555: Me, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2556: Me, 4-CN-Ph, O, O), (N-2557: Me, 4-CHO-Ph, O, O), (N-2558: Me, 3-Cl-Ph, O, O), (N-2559: Me, 3-Br-Ph, O, O), (N-2560: Me, 3-F-Ph, O, O), (N-2561: Me, 3-I-Ph, O, O), (N-2562: Me, 4-I-Ph, O, O), (N-2563: Me, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2564: Me, 3,4-diI-Ph, O, O), (N-2565: Me,

Indole-6-yl, O, O), (N-2566: Me, 1-Ac-indole-6-yl, O, O), (N-2567: Me, 1-Me-indole-6-yl, O, O), (N-2568: Me, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, O), (N-2569: Me, 4-Morphorino-Ph, O, O), (N-2570: Me, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, O), (N-2571: Me, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, O), (N-2572: Me, 2-Furyl, O, O), (N-2573: Me, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2574: Me, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2575: Me, 2-Thiazolyl, O, O), (N-2576: Me, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, O), (N-2577: Me, Benzo[b]furan-2-yl, O, O), (N-2578: Me, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2579: Me, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2580: Me, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2581: Me, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2582: Me, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2583: Me, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2584: Me, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2585: Me, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2586: Me, Bn, O, O), (N-2587: Me, 4-Cl-Bn, O, O), (N-2588: Me, 4-Br-Bn, O, O), (N-2589: Me, 4-F-Bn, O, O), (N-2590: Me, 3,4-diCl-Bn, O, O), (N-2591: Me, 3,4-diBr-Bn, O, O), (N-2592: Me, 3,4-diF-Bn, O, O), (N-2593: Me, 4-Cl-Bz, O, O), (N-2594: Me, 3,4-diCl-Bz, O, O), (N-2595: Me, 4-Br-Bz, O, O), (N-2596: Me, 3,4-diBr-Bz, O, O), (N-2597: Me, 4-F-Bz, O, O), (N-2598: Me, 3,4-diF-Bz, O, O), (N-2599: Me, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2600: Me, 4-CN-Bn, O, O), (N-2601: Et, Ph, O, O), (N-2602: Et, 4-F-Ph, O, O), (N-2603: Et, 4-Br-Ph, O, O), (N-2604: Et, 4-Me-Ph, O, O), (N-2605: Et, 4-Ph-Ph, O, O), (N-2606: Et, 4-OMe-Ph, O, O), (N-2607: Et, 4-tBu-Ph, O, O), (N-2608: Et, 4-COOMe-Ph, O, O), (N-2609: Et, 4-Pen-Ph, O, O), (N-2610: Et, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2611: Et, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-2612: Et, 3-Thienyl, O, O), (N-2613: Et, 2-Py, O, O), (N-2614: Et, 3-Py, O, O), (N-2615: Et, 4-Py, O, O), (N-2616: Et, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-2617: Et, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-2618: Et, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2619: Et, 4-CON(Me)H-Ph, O, O), (N-2620: Et, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2621: Et, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, O), (N-2622: Et, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, O), (N-2623: Et, 6-Me-pyridine-3-yl, O, O), (N-2624: Et,

Quinoline-3-yl, O, O), (N-2625: Et, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2626: Et, 4-N(Ac)H-Ph, O, O), (N-2627: Et, 4-OH-Ph, O, O), (N-2628: Et, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2629: Et, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, O), (N-2630: Et, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2631: Et, 4-SH-Ph, O, O), (N-2632: Et, 4-SMe-Ph, O, O), (N-2633: Et, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-2634: Et, 4-N(Me)H-Ph, O, O), (N-2635: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2636: Et, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, O), (N-2637: Et, 4-Et-Ph, O, O), (N-2638: Et, 4-iPr-Ph, O, O), (N-2639: Et, 4-nPr-Ph, O, O), (N-2640: Et, 4-nBu-Ph, O, O), (N-2641: Et, 4-iBu-Ph, O, O), (N-2642: Et, 3,4-diMe-Ph, O, O), (N-2643: Et, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O, O), (N-2644: Et, N-Me-pyridinium-4-yl, O, O), (N-2645: Et, N-Me-pyridinium-3-yl, O, O), (N-2646: Et, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, O), (N-2647: Et, 2-Pyrazinyl, O, O), (N-2648: Et, 3-Pyrrolyl, O, O), (N-2649: Et, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2650: Et, Pyridine N-oxide-4-yl, O, O), (N-2651: Et, Pyridine N-oxide-3-yl, O, O), (N-2652: Et, 6-OH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2653: Et, 6-SH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2654: Et, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2655: Et, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2656: Et, 4-CN-Ph, O, O), (N-2657: Et, 4-CHO-Ph, O, O), (N-2658: Et, 3-Cl-Ph, O, O), (N-2659: Et, 3-Br-Ph, O, O), (N-2660: Et, 3-F-Ph, O, O), (N-2661: Et, 3-I-Ph, O, O), (N-2662: Et, 4-I-Ph, O, O), (N-2663: Et, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2664: Et, 3,4-diI-Ph, O, O), (N-2665: Et, Indole-6-yl, O, O), (N-2666: Et, 1-Ac-indole-6-yl, O, O), (N-2667: Et, 1-Me-indole-6-yl, O, O), (N-2668: Et, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, O), (N-2669: Et, 4-Morphorino-Ph, O, O), (N-2670: Et, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, O), (N-2671: Et, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, O), (N-2672: Et, 2-Furyl, O, O), (N-2673: Et, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2674: Et, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2675: Et, 2-Thiazolyl, O, O), (N-2676: Et, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, O), (N-2677: Et, Benzo[b]furan-2-yl, O, O), (N-2678: Et, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2679: Et, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2680: Et, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2681: Et, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2682: Et,

5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2683: Et, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2684: Et, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2685: Et, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2686: Et, Bn, O, O), (N-2687: Et, 4-Cl-Bn, O, O), (N-2688: Et, 4-Br-Bn, O, O), (N-2689: Et, 4-F-Bn, O, O), (N-2690: Et, 3,4-diCl-Bn, O, O), (N-2691: Et, 3,4-diBr-Bn, O, O),  
5 (N-2692: Et, 3,4-diF-Bn, O, O), (N-2693: Et, 4-Cl-Bz, O, O), (N-2694: Et, 3,4-diCl-Bz, O, O), (N-2695: Et, 4-Br-Bz, O, O), (N-2696: Et, 3,4-diBr-Bz, O, O), (N-2697: Et, 4-F-Bz, O, O), (N-2698: Et, 3,4-diF-Bz, O, O), (N-2699: Et, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2700: Et, 4-CN-Bn, O, O), (N-2701: COOMe, Ph, O, O), (N-2702: COOMe, 4-F-Ph, O, O), (N-2703: COOMe, 4-Br-Ph, O, O), (N-2704: COOMe, 4-Me-Ph, O, O), (N-2705: COOMe, 4-Ph-Ph, O, O), (N-2706: COOMe, 4-OMe-Ph, O, O), (N-2707: COOMe, 4-tBu-Ph, O, O), (N-2708: COOMe, 4-COOMe-Ph, O, O), (N-2709: COOMe, 4-Pen-Ph, O, O), (N-2710: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2711: COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-2712: COOMe, 3-Thienyl, O, O), (N-2713: COOMe, 2-Py, O, O), (N-2714: COOMe, 3-Py, O, O),  
15 (N-2715: COOMe, 4-Py, O, O), (N-2716: COOMe, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-2717: COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-2718: COOMe, 4-CONH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2719: COOMe, 4-CON(Me)H-Ph, O, O), (N-2720: COOMe, 4-CON(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2721: COOMe, 4-iPrOC(=O)-Ph, O, O), (N-2722: COOMe, 4-nBuOC(=O)-Ph, O, O), (N-2723: COOMe, 6-Me-pyridine-3-yl, O, O), (N-2724: COOMe, Quinoline-3-yl, O, O), (N-2725: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2726: COOMe, 4-N(Ac)H-Ph, O, O), (N-2727: COOMe, 4-OH-Ph, O, O), (N-2728: COOMe, 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2729: COOMe, 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, O, O), (N-2730: COOMe, 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2731: COOMe, 4-SH-Ph, O, O), (N-2732: COOMe, 4-SMe-Ph, O, O), (N-2733: COOMe, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-2734: COOMe, 4-N(Me)H-Ph, O, O), (N-2735: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2736: COOMe, 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, O, O), (N-2737: COOMe, 4-Et-Ph, O, O), (N-2738:

20

25

COOMe, 4-iPr-Ph, O, O), (N-2739: COOMe, 4-nPr-Ph, O, O), (N-2740: COOMe, 4-nBu-Ph, O, O), (N-2741: COOMe, 4-iBu-Ph, O, O), (N-2742: COOMe, 3,4-diMe-Ph, O, O), (N-2743: COOMe, 1,3-Benzodioxole-5-yl, O, O), (N-2744: COOMe, N-Me-pyridinium-4-yl, O, O), (N-2745: COOMe, N-Me-pyridinium-3-yl, O, O), (N-2746: COOMe, 5-Me-Pyridine-2-yl, O, O), (N-2747: COOMe, 2-Pyrazinyl, O, O), (N-2748: COOMe, 3-Pyrrolyl, O, O), (N-2749: COOMe, 1-Me-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2750: COOMe, Pyridine N-oxide-4-yl, O, O), (N-2751: COOMe, Pyridine N-oxide-3-yl, O, O), (N-2752: COOMe, 6-OH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2753: COOMe, 6-SH-pyridine-3-yl, O, O), (N-2754: COOMe, 1-Ac-pyrrole-3-yl, O, O), (N-2755: COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2756: COOMe, 4-CN-Ph, O, O), (N-2757: COOMe, 4-CHO-Ph, O, O), (N-2758: COOMe, 3-Cl-Ph, O, O), (N-2759: COOMe, 3-Br-Ph, O, O), (N-2760: COOMe, 3-F-Ph, O, O), (N-2761: COOMe, 3-I-Ph, O, O), (N-2762: COOMe, 4-I-Ph, O, O), (N-2763: COOMe, 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-2764: COOMe, 3,4-diI-Ph, O, O), (N-2765: COOMe, Indole-6-yl, O, O), (N-2766: COOMe, 1-Ac-indole-6-yl, O, O), (N-2767: COOMe, 1-Me-indole-6-yl, O, O), (N-2768: COOMe, 4-(1-Imidazolyl)-Ph, O, O), (N-2769: COOMe, 4-Morphorino-Ph, O, O), (N-2770: COOMe, 4-(1-Piperazinyl)-Ph, O, O), (N-2771: COOMe, 2:5-diMe-thiophene-3-yl, O, O), (N-2772: COOMe, 2-Furyl, O, O), (N-2773: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2774: COOMe, 5-Me-furan-2-yl, O, O), (N-2775: COOMe, 2-Thiazolyl, O, O), (N-2776: COOMe, 1:4-Benzodioxin-6-yl, O, O), (N-2777: COOMe, Benzo[b]furan-2-yl, O, O), (N-2778: COOMe, 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2779: COOMe, 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2780: COOMe, 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, O, O), (N-2781: COOMe, 6-Cl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2782: COOMe, 5,6-diCl-pyridine-3-yl, O, O), (N-2783: COOMe, 5-Cl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2784: COOMe, 4:5-diCl-pyridine-2-yl, O, O), (N-2785: COOMe, 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, O, O),

(N-2786: COOMe, Bn, O, O), (N-2787: COOMe, 4-Cl-Bn, O, O), (N-2788: COOMe, 4-Br-Bn, O, O), (N-2789: COOMe, 4-F-Bn, O, O), (N-2790: COOMe, 3,4-diCl-Bn, O, O), (N-2791: COOMe, 3,4-diBr-Bn, O, O), (N-2792: COOMe, 3,4-diF-Bn, O, O), (N-2793: COOMe, 4-Cl-Bz, O, O), (N-2794: COOMe, 3,4-diCl-Bz, O, O), (N-2795: COOMe, 4-Br-Bz, O, O), (N-2796: COOMe, 3,4-diBr-Bz, O, O), (N-2797: COOMe, 4-F-Bz, O, O), (N-2798: COOMe, 3,4-diF-Bz, O, O), (N-2799: COOMe, 4-NO<sub>2</sub>-Bn, O, O), (N-2800: COOMe, 4-CN-Bn, O, O), (N-2801: 4-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2802: 4-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2803: 5-Cl-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2804: 3,4-diF-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2805: 5-Br-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2806: 3,4-diBr-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2807: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2808: 3-Cl-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2809: 3-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2810: 3-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2811: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2812: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2813: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2814: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2815: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2816: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2817: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2818: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2819: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2820: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2821: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2822: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2823: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2824: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2825: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2826: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2827: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2828: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2829: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2830: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, S), (N-2831: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2832: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2833: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2834: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2835: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2836: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2837: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2838: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>H,



S, S), (N-2839: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2840: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, S), (N-2841: 4-F-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2842: 4-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2843: 5-Cl-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2844: 3,4-diF-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2845: 5-Br-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2846: 3,4-diBr-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2847: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2848: 3-Cl-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2849: 3-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2850: 3-F-Ph, NH<sub>2</sub>, S, S), (N-2851: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2852: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2853: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2854: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2855: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2856: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2857: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2858: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2859: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2860: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2861: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2862: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2863: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2864: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2865: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2866: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2867: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2868: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2869: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2870: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, S), (N-2871: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2872: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2873: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2874: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2875: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2876: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2877: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2878: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2879: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2880: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, S), (N-2881: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2882: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2883: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2884: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2885: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2886: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2887: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2888:

3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2889: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2890: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, S), (N-2893: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2894: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2895: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2896: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2897: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2898: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2899: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2900: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, S), (N-2901: 4-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2902: 4-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2903: 5-Cl-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2904: 3,4-diF-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2905: 5-Br-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2906: 3,4-diBr-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2907: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2908: 3-Cl-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2909: 3-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2910: 3-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2911: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2912: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2913: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2914: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2915: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2916: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2917: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2918: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2919: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2920: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2921: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2922: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2923: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2924: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2925: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2926: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2927: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2928: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2929: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2930: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, S), (N-2931: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2932: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2933: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2934: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2935: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2936: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2937: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2938: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2939: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2940: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, S), (N-2941: 4-F-Ph, NH<sub>2</sub>, O,

S), (N-2942: 4-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S), (N-2943: 5-Cl-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, O, S),  
(N-2944: 3,4-diF-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S), (N-2945: 5-Br-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, O, S),  
(N-296: 3,4-diBr-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S), (N-2947: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S), (N-2948: 3-  
Cl-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S), (N-2949: 3-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S), (N-2950: 3-F-Ph, NH<sub>2</sub>, O, S),  
5 (N-2951: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2952: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-  
2953: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2954: 3,4-diF-Ph,  
CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2955: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2956:  
3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2957: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-  
2958: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2959: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-  
10 2960: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2961: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-  
2962: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2963: 5-Cl-thiophene-2-yl,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2964: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2965:  
5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2966: 3,4-diBr-Ph,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2967: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2968: 3-  
15 Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2969: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-  
2970: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, S), (N-2971: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S),  
(N-2972: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2973: 5-Cl-thiophene-2-yl,  
CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2974: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2975: 5-Br-  
thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2976: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S),  
20 (N-2977: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2978: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S),  
(N-2979: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S), (N-2980: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, S),  
(N-2981: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2982: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O,  
S), (N-2983: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2984: 3,4-diF-Ph,  
CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2985: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S),  
25 (N-2986: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2987: 4-CF<sub>3</sub>-Ph,  
CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2988: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2989: 3-

Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2990: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, S), (N-2991: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2992: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2993: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2994: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2995: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2996: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2997: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2998: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-2999: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-3000: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, S), (N-3001: 4-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3002: 4-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3003: 5-Cl-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3004: 3,4-diF-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3005: 5-Br-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3006: 3,4-diBr-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3007: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3008: 3-Cl-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3009: 3-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3010: 3-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3011: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3012: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3013: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3014: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3015: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3016: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3017: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3018: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3019: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3020: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3021: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3022: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3023: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3024: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3025: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3026: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3027: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3028: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3029: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3030: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S, O), (N-3031: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3032: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3033: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3034: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3035: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3036: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3037: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3038: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3039: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, S, O), (N-3040: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, S,

O), (N-3041: 4-F-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3042: 4-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3043: 5-Cl-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3044: 3,4-diF-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3045: 5-Br-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3046: 3,4-diBr-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3047: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3048: 3-Cl-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3049: 3-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O),  
5 (N-3050: 3-F-Ph, NH<sub>2</sub>, S, O), (N-3051: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3052: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3053: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3054: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3055: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3056: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3057: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3058: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3059: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O),  
10 (N-3060: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3061: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3062: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3063: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3064: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3065: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3066: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3067: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O),  
15 (N-3068: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3069: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3070: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, S, O), (N-3071: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3072: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3073: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3074: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3075: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3076: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O),  
20 (N-3077: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3078: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3079: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3080: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, S, O), (N-3081: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3082: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3083: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3084: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3085: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O),  
25 (N-3086: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3087: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3088:

3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3089: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O),  
(N-3090: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, S, O), (N-3091: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O),  
(N-3092: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3093: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl,  
S, O), (N-3094: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3095: 5-Br-thiophene-2-yl,  
5 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3096: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3097: 4-CF<sub>3</sub>-Ph,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3098: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3099: 3-Br-Ph,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3100: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, S, O), (N-3101: 4-F-Ph, CONH<sub>2</sub>,  
O, O), (N-3102: 4-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3103: 5-Cl-thiophene-2-yl, CONH<sub>2</sub>,  
O, O), (N-3104: 3,4-diF-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3105: 5-Br-thiophene-2-yl,  
10 CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3106: 3,4-diBr-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3107: 4-CF<sub>3</sub>-Ph,  
CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3108: 3-Cl-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3109: 3-Br-Ph, CONH<sub>2</sub>, O,  
O), (N-3110: 3-F-Ph, CONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3111: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-  
3112: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3113: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O,  
O), (N-3114: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3115: 5-Br-thiophene-2-yl,  
15 CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3116: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3117: 4-CF<sub>3</sub>-Ph,  
CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3118: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3119: 3-Br-Ph,  
CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3120: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3121: 4-F-Ph,  
CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3122: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3123: 5-Cl-  
thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3124: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O),  
20 (N-3125: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3126: 3,4-diBr-Ph,  
CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3127: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3128: 3-Cl-Ph,  
CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3129: 3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3130: 3-F-Ph,  
CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, O, O), (N-3131: 4-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3132: 4-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, O,  
O), (N-3133: 5-Cl-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3134: 3,4-diF-Ph, CO<sub>2</sub>H, O,  
25 O), (N-3135: 5-Br-thiophene-2-yl, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3136: 3,4-diBr-Ph, CO<sub>2</sub>H, O,  
O), (N-3137: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3138: 3-Cl-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3139:

3-Br-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3140: 3-F-Ph, CO<sub>2</sub>H, O, O), (N-3141: 4-F-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3142: 4-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3143: 5-Cl-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3144: 3,4-diF-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3145: 5-Br-thiophene-2-yl, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3146: 3,4-diBr-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3147: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3148: 3-Cl-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3149: 3-Br-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3150: 3-F-Ph, NH<sub>2</sub>, O, O), (N-3151: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3152: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3153: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3154: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3155: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3156: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3157: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3158: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3159: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3160: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3161: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3162: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3163: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3164: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3165: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3166: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3167: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3168: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3169: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3170: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, O, O), (N-3171: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3172: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3173: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3174: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3175: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3176: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3177: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3178: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3179: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3180: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, O, O), (N-3181: 4-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3182: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3183: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3184: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3185: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3186: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3187: 4-CF<sub>3</sub>-Ph,

CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3188: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3189: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3190: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, O, O), (N-3192: 4-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3193: 5-Cl-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3194: 3,4-diF-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3195: 5-Br-thiophene-2-yl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3196: 3,4-diBr-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3197: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3198: 3-Cl-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3199: 3-Br-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3200: 3-F-Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, O, O), (N-3301: CONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, S), (N-3302: CONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, S), (N-3303: CONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3304: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3305: CONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3306: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3307: CONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3308: CONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3309: CONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, S), (N-3310: CONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, S), (N-3311: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, S, S), (N-3312: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, S, S), (N-3313: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3314: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3315: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3316: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3317: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3318: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3319: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, S, S), (N-3320: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, S, S), (N-3321: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, S), (N-3322: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, S), (N-3323: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3324: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3325: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3326: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3327: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3328: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3329: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, S), (N-3330: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, S), (N-3331: CO<sub>2</sub>H, 4-F-Ph, S, S), (N-3332: CO<sub>2</sub>H, 4-Br-Ph, S, S), (N-3333: CO<sub>2</sub>H, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3334: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3335: CO<sub>2</sub>H, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3336: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3337: CO<sub>2</sub>H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3338: CO<sub>2</sub>H, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3339: CO<sub>2</sub>H, 3-Br-Ph, S, S),



(N-3340: CO<sub>2</sub>H, 3-F-Ph, S, S), (N-3341: NH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, S), (N-3342: NH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, S), (N-3343: NH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3344: NH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3345: NH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3346: NH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3347: NH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3348: NH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3349: NH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, S), (N-3350: NH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, S), (N-3351: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, S, S), (N-3352: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, S, S), (N-3353: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3354: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3355: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3356: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3357: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3358: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3359: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, S, S), (N-3360: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, S, S), (N-3361: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, S, S), (N-3362: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, S, S), (N-3363: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3364: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3365: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3366: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3367: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3368: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3369: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, S, S), (N-3370: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, S, S), (N-3371: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, S), (N-3372: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, S), (N-3373: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3374: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3375: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3376: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3377: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3378: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3379: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, S), (N-3380: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, S), (N-3381: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, S, S), (N-3382: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, S, S), (N-3383: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3384: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3385: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3386: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3387: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3388: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, S, S),

(N-3389: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, S, S), (N-3390: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, S, S), (N-3391: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-F-Ph, S, S), (N-3392: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-Br-Ph, S, S), (N-3393: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, S), (N-3394: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diF-Ph, S, S), (N-3395: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Br-thiophene-2-yl, S, S), (N-3396: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diBr-Ph, S, S), (N-3397: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, S), (N-3398: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Cl-Ph, S, S), (N-3399: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Br-Ph, S, S), (N-3400: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-F-Ph, S, S), (N-3401: CONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, O), (N-3402: CONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, O), (N-3403: CONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3404: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3405: CONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3406: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3407: CONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3408: CONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3409: CONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, O), (N-3410: CONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, O), (N-3411: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, S, O), (N-3412: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, S, O), (N-3413: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3414: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3415: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3416: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3417: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3418: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3419: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, S, O), (N-3420: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, S, O), (N-3421: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, O), (N-3422: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, O), (N-3423: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3424: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3425: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3426: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3427: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3428: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3429: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, O), (N-3430: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, O), (N-3431: CO<sub>2</sub>H, 4-F-Ph, S, O), (N-3432: CO<sub>2</sub>H, 4-Br-Ph, S, O), (N-3433: CO<sub>2</sub>H, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3434: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3435: CO<sub>2</sub>H, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3436: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3437: CO<sub>2</sub>H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3438: CO<sub>2</sub>H, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3439: CO<sub>2</sub>H, 3-Br-Ph, S, O), (N-3440: CO<sub>2</sub>H, 3-F-Ph, S, O), (N-3441: NH<sub>2</sub>,

4-F-Ph, S, O), (N-3442: NH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, O), (N-3443: NH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3444: NH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3445: NH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3446: NH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3447: NH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3448: NH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3449: NH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, O), (N-3450: NH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, O),  
5 (N-3451: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, S, O), (N-3452: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, S, O), (N-3453: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3454: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3455: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3456: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3457: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3458: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3459: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, S, O), (N-3460: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, S, O), (N-3461: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, S, O), (N-3462: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, S, O), (N-3463: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3464: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3465: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3466: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3467: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3468: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3469: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, S, O), (N-3470: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, S, O), (N-3471: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, S, O), (N-3472: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, S, O), (N-3473: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3474: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3475: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3476: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3477: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3478: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3479: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, S, O), (N-3480: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, S, O), (N-3481: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, S, O), (N-3482: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, S, O), (N-3483: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3484: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3485: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3486: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-3487: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3488: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, S, O),  
25

(N-3489: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, S, O), (N-3490: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, S, O), (N-3491: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-F-Ph, S, O), (N-3492: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-Br-Ph, S, O), (N-3493: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Cl-thiophene-2-yl, S, O), (N-3494: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diF-Ph, S, O), (N-3495: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Br-thiophene-2-yl, S, O), (N-3496: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diBr-Ph, S, O), (N-347: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, S, O), (N-3498: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Cl-Ph, S, O), (N-3499: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Br-Ph, S, O), (N-3500: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-F-Ph, S, O), (N-3501: CONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, S), (N-3502: CONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, S), (N-3503: CONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3504: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3505: CONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3506: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3507: CONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3508: CONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3509: CONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, S), (N-3510: CONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, S), (N-3511: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, O, S), (N-3512: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, O, S), (N-3513: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3514: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3515: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3516: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3517: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3518: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3519: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, O, S), (N-3520: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, O, S), (N-3521: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, S), (N-3522: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, S), (N-3523: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3524: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3525: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3526: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3527: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3528: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3529: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, S), (N-3530: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, S), (N-3531: CO<sub>2</sub>H, 4-F-Ph, O, S), (N-3532: CO<sub>2</sub>H, 4-Br-Ph, O, S), (N-3533: CO<sub>2</sub>H, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3534: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3535: CO<sub>2</sub>H, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3536: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3537: CO<sub>2</sub>H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3538: CO<sub>2</sub>H, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3539: CO<sub>2</sub>H, 3-Br-Ph, O, S), (N-3540: CO<sub>2</sub>H, 3-F-Ph, O, S), (N-3541: NH<sub>2</sub>,

4-F-Ph, O, S), (N-3542: NH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, S), (N-3543: NH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3544: NH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3545: NH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3546: NH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3547: NH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3548: NH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3549: NH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, S), (N-3550: NH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, S), N35-51: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, O, S), (N-3552: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, O, S), (N-3553: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3554: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3555: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3556: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3557: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3558: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3559: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, O, S), (N-3560: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, O, S), (N-3561: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, O, S), (N-3562: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, O, S), (N-3563: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3564: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3565: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3566: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3567: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3568: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3569: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, O, S), (N-3570: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, O, S), (N-3571: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, S), (N-3572: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, S), (N-3573: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3574: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3575: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3576: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3577: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3578: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3579: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, S), (N-3580: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, S), (N-3581: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, O, S), (N-3582: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, O, S), (N-3583: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3584: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3585: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3586: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3587: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3588: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, O, S),

(N-3589: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, O, S), (N-3590: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, O, S), (N-3591: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-F-Ph, O, S), (N-3592: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-Br-Ph, O, S), (N-3593: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, S), (N-3594: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diF-Ph, O, S), (N-3595: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Br-thiophene-2-yl, O, S), (N-3596: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diBr-Ph, O, S), (N-3597: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, S), (N-3598: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Cl-Ph, O, S), (N-3599: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Br-Ph, O, S), (N-3600: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-F-Ph, O, S), (N-3601: CONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, O), (N-3602: CONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, O), (N-3603: CONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3604: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3605: CONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3606: CONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3607: CONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3608: CONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3609: CONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, O), (N-3610: CONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, O), (N-3611: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, O, O), (N-3612: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-Br-Ph, O, O), (N-3613: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3614: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3615: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3616: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3617: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3618: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3619: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, O, O), (N-3620: CO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, O, O), (N-3621: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, O), (N-3622: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, O), (N-3623: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3624: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3625: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3626: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3627: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3628: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3629: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, O), (N-3630: CO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, O), (N-3631: CO<sub>2</sub>H, 4-F-Ph, O, O), (N-3632: CO<sub>2</sub>H, 4-Br-Ph, O, O), (N-3633: CO<sub>2</sub>H, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3634: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3635: CO<sub>2</sub>H, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3636: CO<sub>2</sub>H, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3637: CO<sub>2</sub>H, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3638: CO<sub>2</sub>H, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3639: CO<sub>2</sub>H, 3-Br-Ph, O, O), (N-3640: CO<sub>2</sub>H, 3-F-Ph,

O, O), (N-3641: NH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, O), (N-3642: NH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, O), (N-3643: NH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3644: NH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3645: NH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3646: NH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3647: NH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3648: NH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3649: NH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, O),  
5 (N-3650: NH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, O), (N-3651: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, O, O), (N-3652: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, O, O), (N-3653: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3654: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3655: CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3656: CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3657: CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3658: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3659: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, O, O), (N-3660: CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, O, O), (N-3661: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-F-Ph, O, O), (N-3662: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-Br-Ph, O, O), (N-3663: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3664: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3665: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3666: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3667: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3668: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3669: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-Br-Ph, O, O), (N-3670: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, 3-F-Ph, O, O), (N-3671: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-F-Ph, O, O), (N-3672: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-Br-Ph, O, O), (N-3673: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3674: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3675: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3676: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3677: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3678: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3679: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-Br-Ph, O, O), (N-3680: CH<sub>2</sub>COONH<sub>2</sub>, 3-F-Ph, O, O), (N-3681: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-F-Ph, O, O), (N-3682: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 4-Br-

(N-3689: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-Br-Ph, O, O), (N-3690: CH<sub>2</sub>COONHCH<sub>3</sub>, 3-F-Ph, O, O), (N-3691: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-F-Ph, O, O), (N-3692: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-Br-Ph, O, O), (N-3693: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Cl-thiophene-2-yl, O, O), (N-3694: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diF-Ph, O, O), (N-3695: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 5-Br-thiophene-2-yl, O, O), (N-3696: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3,4-diBr-Ph, O, O), (N-3697: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, O, O), (N-3698: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Cl-Ph, O, O), (N-3699: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-Br-Ph, O, O), (N-3700: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 3-F-Ph, O, O), (N-3701: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, H, S, S), (N-3702: 4-N(Ac)H-Ph, H, S, S), (N-3703: 4-OH-Ph, H, S, S), (N-3704: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, H, S, S), (N-3705: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, H, S, S), (N-3706: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, H, S, S), (N-3707: 4-SH-Ph, H, S, S), (N-3708: 4-SMe-Ph, H, S, S), (N-3709: 3,4-diBr-Ph, H, S, S), (N-3710: 4-N(Me)H-Ph, H, S, S), (N-3711: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, H, S, S), (N-3712: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, H, S, S), (N-3713: 4-Et-Ph, H, S, S), (N-3714: 4-iPr-Ph, H, S, S), (N-3715: 4-nPr-Ph, H, S, S), (N-3716: 4-nBu-Ph, H, S, S), (N-3717: 4-iBu-Ph, H, S, S), (N-3718: 3,4-diMe-Ph, H, S, S), (N-3719: 1,3-Benzodioxole-5-yl, H, S, S), (N-3720: N-Me-pyridinium-4-yl, H, S, S), (N-3721: N-Me-pyridinium-3-yl, H, S, S), (N-3722: 5-Me-Pyridine-2-yl, H, S, S), (N-3723: 2-Pyrazinyl, H, S, S), (N-3724: 3-Pyrrolyl, H, S, S), (N-3725: 1-Me-pyrrole-3-yl, H, S, S), (N-3726: Pyridine N-oxide-4-yl, H, S, S), (N-3727: Pyridine N-oxide-3-yl, H, S, S), (N-3728: 6-OH-pyridine-3-yl, H, S, S), (N-3729: 6-SH-pyridine-3-yl, H, S, S), (N-3730: 1-Ac-pyrrole-3-yl, H, S, S), (N-3731: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, H, S, S), (N-3732: 4-CN-Ph, H, S, S), (N-3733: 4-CHO-Ph, H, S, S), (N-3734: 3-Cl-Ph, H, S, S), (N-3735: 3-Br-Ph, H, S, S), (N-3736: 3-F-Ph, H, S, S), (N-3737: 3-I-Ph, H, S, S), (N-3738: 4-I-Ph, H, S, S), (N-3739: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, H, S, S), (N-3740: 3,4-diI-Ph, H, S, S), (N-3741: Indole-6-yl, H, S, S), (N-3742: 1-Ac-indole-6-yl, H, S, S), (N-3743: 1-Me-indole-6-yl, H, S, S), (N-3744: 4-(1-Imidazolyl)-Ph, H, S, S), (N-3745: 4-Morphorino-Ph, H, S, S), (N-3746: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, H, S, S), (N-3747:



2:5-diMe-thiophene-3-yl, H, S, S), (N-3748: 2-Furyl, H, S, S), (N-3749: 5-Me-furan-2-yl, H, S, S), (N-3750: 5-Me-furan-2-yl, H, S, S), (N-3751: 2-Thiazolyl, H, S, S), (N-3752: 1:4-Benzodioxin-6-yl, H, S, S), (N-3753: Benzo[b]furan-2-yl, H, S, S), (N-3754: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, H, S, S), (N-3755: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, H, S, S),  
5 (N-3756: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, H, S, S), (N-3757: 6-Cl-pyridine-3-yl, H, S, S), (N-3758: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, H, S, S), (N-3759: 5-Cl-pyridine-2-yl, H, S, S), (N-3760: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, H, S, S), (N-3761: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, H, S, S), (N-3762: Bn, H, S, S), (N-3763: 4-Cl-Bn, H, S, S), (N-3764: 4-Br-Bn, H, S, S), (N-3765: 4-F-Bn, H, S, S), (N-3766: 3,4-diCl-Bn, H, S, S), (N-3767: 3,4-diBr-Bn, H, S, S), (N-3768: 3,4-diF-Bn, H, S, S), (N-3769: 4-Cl-Bz, H, S, S), (N-3770: 3,4-diCl-Bz, H, S, S), (N-3771: 4-Br-Bz, H, S, S), (N-3772: 3,4-diBr-Bz, H, S, S), (N-3773: 4-F-Bz, H, S, S), (N-3774: 3,4-diF-Bz, H, S, S), (N-3775: 4-NH<sub>2</sub>-Ph, H, S, O), (N-3776: 4-N(Ac)H-Ph, H, S, O), (N-3777: 4-OH-Ph, H, S, O), (N-3778: 3,4-di(OH)<sub>2</sub>-Ph, H, S, O), (N-3779: 3,4-di(NH<sub>2</sub>)-Ph, H, S, O), (N-3780: 3:4-[N(Ac)H]<sub>2</sub>-Ph, H, S, O), (N-3781: 4-SH-Ph, H, S, O), (N-3782: 4-SMe-Ph, H, S, O), (N-3783: 3,4-diBr-Ph, H, S, O), (N-3784: 4-N(Me)H-Ph, H, S, O), (N-3785: 4-N(Me)<sub>2</sub>-Ph, H, S, O), (N-3786: 4-N(Me)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Ph, H, S, O), (N-3787: 4-Et-Ph, H, S, O), (N-3788: 4-iPr-Ph, H, S, O), (N-3789: 4-nPr-Ph, H, S, O), (N-3790: 4-nBu-Ph, H, S, O), (N-3791: 4-iBu-Ph, H, S, O), (N-3792: 3,4-diMe-Ph, H, S, O), (N-3793: 1,3-Benzodioxole-5-yl, H, S, O), (N-3794: N-Me-pyridinium-4-yl, H, S, O), (N-3795: N-Me-pyridinium-3-yl, H, S, O), (N-3796: 5-Me-Pyridine-2-yl, H, S, O), (N-3797: 2-Pyrazinyl, H, S, O), (N-3798: 3-Pyrrolyl, H, S, O), (N-3799: 1-Me-pyrrole-3-yl, H, S, O), (N-3800: Pyridine N-oxide-4-yl, H, S, O), (N-3801: Pyridine N-oxide-3-yl, H, S, O), (N-3802: 6-OH-pyridine-3-yl, H, S, O), (N-3803: 6-SH-pyridine-3-yl, H, S, O), (N-3804: 1-Ac-pyrrole-3-yl, H, S, O), (N-3805: 4-CF<sub>3</sub>-Ph, H, S, O), (N-3806: 4-CN-Ph, H, S, O), (N-3807: 4-CHO-Ph, H, S,

O), (N-3808: 3-Cl-Ph, H, S, O), (N-3809: 3-Br-Ph, H, S, O), (N-3810: 3-F-Ph, H, S, O), (N-3811: 3-I-Ph, H, S, O), (N-3812: 4-I-Ph, H, S, O), (N-3813: 4-OCF<sub>3</sub>-Ph, H, S, O), (N-3814: 3,4-diI-Ph, H, S, O), (N-3815: Indole-6-yl, H, S, O), (N-3816: 1-Ac-indole-6-yl, H, S, O), (N-3817: 1-Me-indole-6-yl, H, S, O), (N-3818: 4-(1-  
5 Imidazolyl)-Ph, H, S, O), (N-3819: 4-Morpholino-Ph, H, S, O), (N-3820: 4-(1-Piperazinyl)-Ph, H, S, O), (N-3821: 2,5-diMe-thiophene-3-yl, H, S, O), (N-3822: 2-Furyl, H, S, O), (N-3823: 5-Me-furan-2-yl, H, S, O), (N-3824: 5-Me-furan-2-yl, H, S, O), (N-3825: 2-Thiazolyl, H, S, O), (N-3826: 1:4-Benzodioxin-6-yl, H, S, O), (N-3827: Benzo[b]furan-2-yl, H, S, O), (N-3828: 4-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, H, S, O),  
10 (N-3829: 4-N(Me)HCH<sub>2</sub>-Ph, H, S, O), (N-3830: 4-N(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, H, S, O), (N-3831: 6-Cl-pyridine-3-yl, H, S, O), (N-3832: 5,6-diCl-pyridine-3-yl, H, S, O), (N-3833: 5-Cl-pyridine-2-yl, H, S, O), (N-3834: 4:5-diCl-pyridine-2-yl, H, S, O), (N-3835: 4-ClCH<sub>2</sub>-Bn, H, S, O), (N-3836: Bn, H, S, O), (N-3837: 4-Cl-Bn, H, S, O), (N-3838: 4-Br-Bn, H, S, O), (N-3839: 4-F-Bn, H, S, O), (N-3840: 3,4-diCl-Bn, H, S, O), (N-3841: 3,4-diBr-Bn, H, S, O), (N-3842: 3,4-diF-Bn, H, S, O), (N-3843: 4-Cl-Bz, H, S, O), (N-3844: 3,4-diCl-Bz, H, S, O), (N-3845: 4-Br-Bz, H, S, O), (N-3846: 3,4-diBr-Bz, H, S, O), (N-3847: 4-F-Bz, H, S, O), (N-3848: 3,4-diF-Bz, H, S, O), (N-3849: 4-NO<sub>2</sub>-Bn, H, S, O), (N-3850: 4-CN-Bn, H, S, O)

## 20 試験例

### 試験例 1 トロンボポエチン (TPO) の単離と精製

ヒト TPO(hTPO)およびマウス TPO(mTPO)は、R&D Systems 社より購入した。

### 25 試験例 2 化合物(A-1)、(B-17)、および(C-1)による in vitro 巨核球コロニー増加作用

本化合物の巨核球系細胞の増殖、分化、成熟に対する作用を、ヒト骨髓細胞を

用い、メチルセルロースの半固形培養で巨核球コロニー形成法で調べた。ヒト骨髄細胞  $2.2 \times 10^5$  個を 3 cm シャーレに播種し、10%エタノールに溶解した化合物を 1%添加して 37℃、5% CO<sub>2</sub> 存在下で 7 日間培養し、巨核球コロニー数を測定した。その結果を図 1 に示す。

5

### 試験例 3 化合物(B-17)の TPO 受容体応答性

本化合物の TPO 受容体応答性を、コリンスらの J. Cell. Physiol., 137: 293-298 (1988) に記載されている方法に準じてヒト TPO 受容体遺伝子を BaF-B03 細胞に導入して作成した、TPO 依存性細胞株 BaF/hTPOR を用いて測定した。トロンボポエチン受容体をコードする遺伝子の塩基配列は、ビゴンらの Proc. Natl. Acad. Sci. 89:5640-5644 (1992) に記載されている。なお親株である BaF-B03 細胞には TPO は応答しない。IL-3 産生細胞の培養液 (例えば WEHI-3) を添加した RPMI 培地にて増殖させた BaF/hTPOR 細胞を RPMI で 1 回洗浄後、IL-3 産生細胞の培養液を添加していない RPMI 培地に懸濁し、96 穴マイクロプレートに細胞を

10 5x10<sup>4</sup> 個/ウェルになるように播種して、本化合物あるいは hTPO を添加した。5%CO<sub>2</sub> 存在下で 37℃、20 時間培養した後に、細胞増殖判定試薬である WST-1 試薬 (宝酒造社製) を添加し、4 時間後に 450nm の吸収を測定した。その結果を図 2 に示す。また、TPO 受容体遺伝子を導入していない親株である BaF 細胞を用いて同様の試験を行った結果を図 3 に示す。さらに、同様の手法を用いて作成したマウス TPO 受容体を発現する BaF/mTPOR 細胞の応答性を調べた結果を図 4

15 20 に示す。ED<sub>50</sub> 値をヒト TPO の半最大応答性を示す化合物の濃度とし、それぞれの化合物の ED<sub>50</sub> 値を表 2 4 に示した。

表 2 4

化合物 No.	ED <sub>50</sub> (μM)	化合物 No.	ED <sub>50</sub> (μM)	化合物 No.	ED <sub>50</sub> (μM)
A-1	0.012	A-32	0.077	A-73	0.070
A-2	0.058	A-37	0.027	B-1	0.071
A-3	0.017	A-38	0.047	B-2	0.011
A-4	0.036	A-42	0.072	B-3	0.047
A-5	0.022	A-43	0.073	B-4	0.037
A-6	0.045	A-49	0.035	B-5	0.047
A-7	0.060	A-50	0.026	B-6	0.072
A-11	0.031	A-53	0.023	B-14	0.023
A-12	0.011	A-56	0.096	B-15	0.077
A-13	0.021	A-59	0.084	B-16	0.020
A-14	0.015	A-61	0.069	B-17	0.030
A-15	0.026	A-63	0.016	B-18	0.016
A-16	0.049	A-64	0.047	B-21	0.084
A-20	0.029	A-67	0.050	C-1	0.068
A-21	0.041	A-70	0.020	E-2	0.062
A-25	0.099	A-71	0.080	H-5	0.047
A-26	0.072	A-72	0.035		

## 試験例 4 化合物(B-17)の TPO 受容体シグナル伝達

- TPO 刺激により、Jak2、Shc、Mpl などのシグナル伝達分子がリン酸化されることがドラッチマンらの J. Biol. Chem, 270:4979-4982 (1995)に記載されている。本化合物刺激により伝達される細胞内シグナルが TPO によるものと同じ経路であるか否かを検討するために、シグナル伝達分子のチロシンリン酸化をドラッチマンらの方法に準じて調べた。BaF/hTPOR 細胞を WHEHI-3 培養液を添加していない RPMI 培地に  $1 \times 10^7$  個/ml の濃度に懸濁し、37°C 4 時間培養した。細胞に最終濃度 25ng/ml の TPO もしくは 200 nM の化合物(B-17)を添加して 37°C 10 分間刺激した後に、細胞を PBS で二回洗浄し、1%トリトン X100 で可溶化した。遠心後の上清を各種シグナル伝達タンパクに対する抗体で免疫沈降し、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離した。これをニトロセルロース膜に転写し抗リン酸化チロシン抗体で、チロシンリン酸化されたタンパクを検出した。結果を表 25 にまとめた。

表 2 5

	ピークル	化合物 (B-17)	TPO
Jak1	-	-	-
Jak2	-	+	+
Jak3	-	-	-
Tyk2	-	+	+
STAT1	-	-	-
STAT3	-	+	+
STAT5	-	+	+
STAT6	-	-	-
Mpl	-	+	+
Shc	-	+	+
Cbl	-	+	+
Vav	-	+	+
Ship	-	-	-
SHPTP2	-	+	+
PI3K	-	-	-
PLC $\gamma$ 1	-	+	+
MAPK	-	+	+
SAPK	-	+	+
p38MAPK	-	+	+

図 1 に示したように、本化合物添加により単独で巨核球コロニーが形成され、コロニー数は濃度依存的に増加した。以上の結果、本化合物は単独で巨核球前駆細胞の増殖、分化を促進し血小板産生能を有する巨核球を産生させることが明らかとなった。

- 5 図 2 に示したように、本化合物は濃度依存的に TPO 依存性細胞株 BaF/hTPOR 細胞を増殖させた。図 3 に示したように、本化合物は、TPO 受容体を発現していない、親株である BaF 細胞には応答しなかった。図 4 に示したように、本化合物は、マウス TPO 受容体を発現させた BaF/mTPOR 細胞には応答しなかった。以上の結果より、本化合物がヒト TPO 受容体に特異的に作用し、TPO アゴニスト
- 10 として作用していることが明らかとなった。

- 表 2 5 に示した通り、本化合物の刺激によりリン酸化を受けるシグナル伝達分子は、Jak2、Tyk2、STAT3、STAT5、Shc、Vav、SHPTP2、Mpl、PLC  $\gamma$  1、Cbl、MAPK、SAPK、p38MAPK で、TPO 刺激によるものと同一であった。以上の結果より、本化合物の TPO アゴニスト活性は TPO と同じシグナルを伝達することにより発揮されていることが明らかとなった。
- 15

## 製剤例

### 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

20	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 25 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混

合末にHPC-L（低粘度ヒドロキシプロピルセルロース）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

## 5 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

	成分	式（I）で表わされる化合物	10 mg
	乳糖		79 mg
	コーンスターチ		10 mg
10	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>		1 mg
			100 mg

式（I）で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチは120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

	成分	式（I）で表わされる化合物	15 mg
20	乳糖		90 mg
	コーンスターチ		42 mg
	<u>HPC-L</u>		3 mg
			150 mg

式（I）で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150



mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	90 mg
		微結晶セルロース	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>

10 150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

15

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、トロンボポエチンアゴニスト作用を有し、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

20

## 請求の範囲

1. 一般式 (I) :



5 [式中、X<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Y<sup>1</sup>は-NR<sup>A</sup>CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -NR<sup>A</sup>CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-W-,  
NR<sup>A</sup>CO-CH=CH-, -W-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-NR<sup>A</sup>CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>  
10 -, -W-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-CONR<sup>A</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -CONR<sup>A</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>-NR<sup>A</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>-, -NR<sup>A</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-, -NR<sup>A</sup>-  
CO-NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>-CS-NR<sup>A</sup>-, -N=C(-SR<sup>A</sup>)-NR<sup>A</sup>-, -  
NR<sup>A</sup>CSNR<sup>A</sup>CO-, -N=C(-SR<sup>A</sup>)-NR<sup>A</sup>CO-, -NR<sup>A</sup>-(CH<sub>2</sub>)  
15 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-NR<sup>A</sup>-CO-, -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>NR<sup>F</sup>CO-, または-N=C(-  
NR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>)-NR<sup>A</sup>CO- (式中、R<sup>A</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されて  
いてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていても  
よいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されてい  
てもよいヘテロアリールアルキル、R<sup>F</sup>は水素原子または置換されていてもよいア  
20 リール、Wは酸素原子または硫黄原子) ;

Z<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、置換されていてもよい非芳香族複素環ジイル、または置換されていてもよいシクロアルキルジイル；

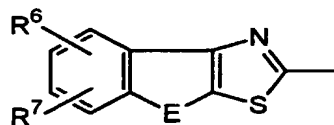
A<sup>1</sup>環は式：



- (式中、 $R^1$ および $R^2$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^3$ および $R^4$ はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子； $R^5$ は水素原子または低級アルキル；QおよびVはそれぞれ独立して—O—、—S—、—NR<sup>B</sup>—（式中、 $R^B$ は水素原子または低級アルキル）、または—CH<sub>2</sub>—；mは1、2、または3）で表わされる環；

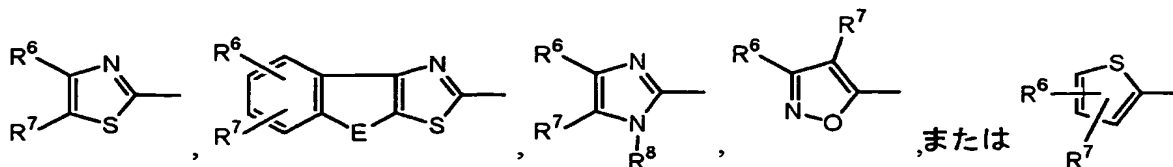
破線（—）は結合の存在または不存在を表わす] で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

2.  $X^1$ が置換されていてもよい5員ヘテロアリールまたは式：



- (式中、Eは—(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>—、—O—CH<sub>2</sub>—、または—S—CH<sub>2</sub>—； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル) で表わされる基である請求項1記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

3.  $X^1$ が式：

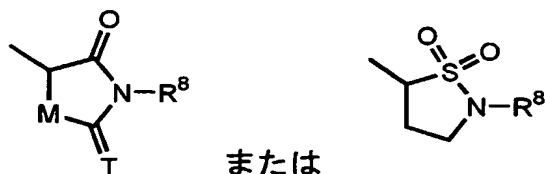


- (式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル；  
 5  $R^8$ は水素原子または低級アルキル)で示される基である請求項1記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

4.  $Y^1$ が $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHSO_2-$ である請求項1～3のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

- 10 5.  $Z^1$ が1,4-フェニレンである請求項1～4のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

6.  $A^1$ 環が式：



- [式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル；Mは $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)$ 、または $-CH_2-$  (式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル)；Tは酸素原子または硫黄原子]である請求項1～6のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。  
 15

7. 破線が結合の存在を示す請求項1～6のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

- 20 8. 血液疾患の治療または予防剤である請求項1～7のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

9. 血小板産生調節剤である請求項1～7のいずれかに記載のトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。

10. 血液疾患を治療するための医薬を製造するための請求項1～7のいずれか

に記載の化合物の使用。

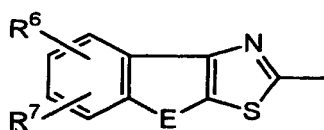
11. 請求項1～7のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血液疾患を治療する方法。

12. 一般式 (II) :



5

[式中、 $X^2$ は置換されていてもよい5員ヘテロアリアルまたは式：



(式中、Eは $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-S-CH_2-$ ； $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル)で表わされる基；

$Y^2$ は $-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-W-$ 、 $-NR^GCO-CH=CH-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-NR^GCO-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-W-(CH_2)_{1-5}-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-CONR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-NR^G-SO_2-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-(CH_2)_{0-5}-SO_2-NR^G-(CH_2)_{0-5}-$ 、 $-NR^G-(CH_2)_{0-2}-$ 、 $-NR^G-CO-NR^G-$ 、 $-NR^G-CS-NR^G-$ 、 $-N=C(-SR^G)-NR^G-$ 、 $-NR^GCSNR^GCO-$ 、 $-N=C(-SR^G)-NR^GCO-$ 、 $-NR^G-(CH_2)_{1-2}-NR^G-CO-$ 、 $-NR^GCONR^GNR^FCO-$ 、または $-N=C(-NR^GR^G)-NR^GCO-$  (式中、 $R^G$ はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル、 $R^F$ は水素原子または置換されていてもよいアリアル、Wは酸素原子または硫黄原子)；

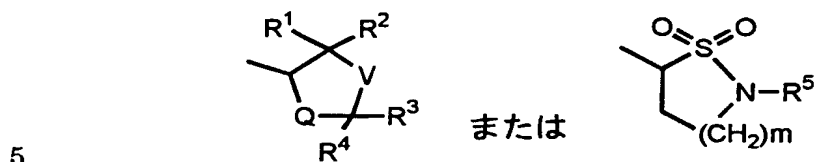
10

15

20

Z<sup>2</sup>は置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよい2, 5-ピリジンジイル、置換されていてもよい2, 5-チオフェンジイル、または置換されていてもよい2, 5-フランジイル；

A<sup>2</sup>環は式：

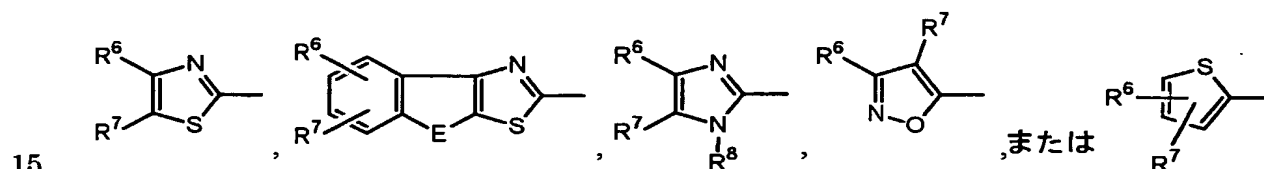


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はともに水素原子または一緒になって酸素原子もしくは硫黄原子；R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキル；QおよびVはそれぞれ独立して—O—、—S—、—NR<sup>B</sup>—（式中、R<sup>B</sup>は水素原子または低級アルキル）、または—CH<sub>2</sub>—；mは1、2、または3）で表わされる環；

破線（---）は結合の存在または不存在を表わす；

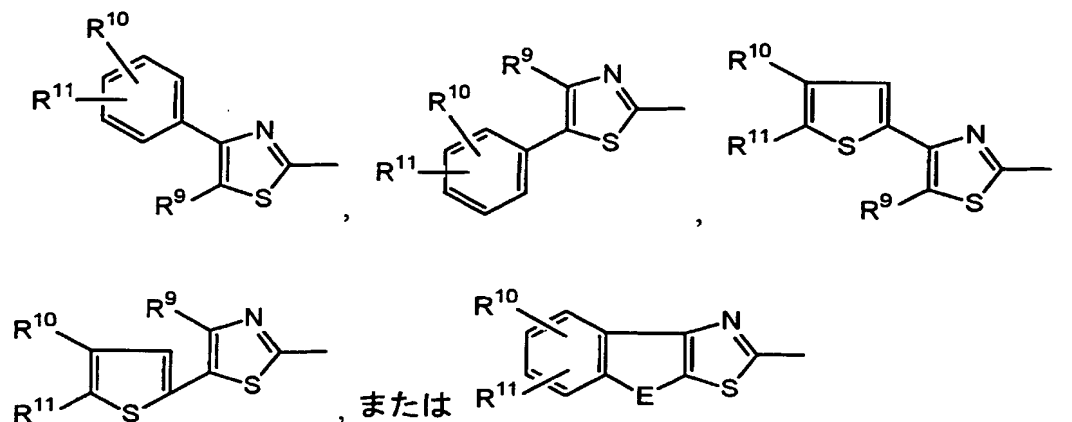
ただし、X<sup>2</sup>はオキサゾールではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

13. X<sup>2</sup>が式：



(式中、Eは—(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>—、—O—CH<sub>2</sub>—、または—S—CH<sub>2</sub>—；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいフェニル；R<sup>8</sup>は水素原子または低級アルキル)で示される基である請求項12記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

14.  $X^2$  が式：



(式中、E は前記と同意義；

$R^9$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、または置換されていてもよいアミノカルボニル；

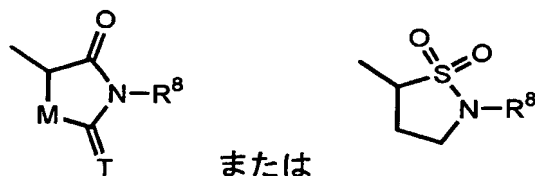
$R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、ニトロ、または置換されていてもよいアミノ) で示される基である請求項 12 記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒

和物。

15.  $Y^2$  が  $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または  $-NHSO_2-$  である請求項 12～14 のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

16.  $Z^2$  が 1,4-フェニレンである請求項 12～15 のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

17.  $A^2$  環が式：

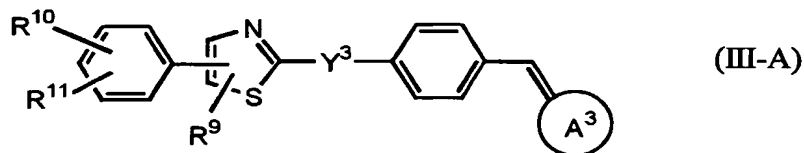


または

[式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル； $M$ は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)$ 、または $-CH_2-$ （式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル）； $T$ は酸素原子または硫黄原子]である請求項12～16のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 5 18. 破線が結合の存在を示す請求項12～17のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

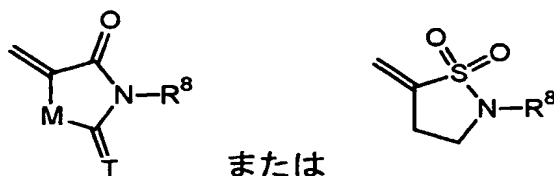
19. 一般式（III-A）：



- 10 [式中、 $R^9$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、または置換されていてもよいアミノカルボニル； $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、ニトロ、または置換されていてもよいアミノ；

- 15  $Y^3$ は $-NHCO-$ または $-CONH-$ ；

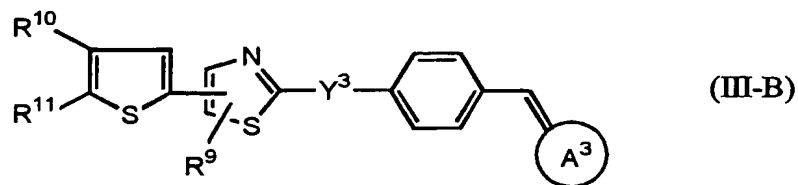
$A^3$ 環は式：



[式中、 $R^8$ は水素原子または低級アルキル； $M$ は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^c)$ 、または $-CH_2-$ （式中、 $R^c$ は水素原子または低級アルキル）； $T$ は酸素原子または硫黄原子]で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

20 20. 一般式（III-B）：





(式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $Y^3$ 、および $A^3$ 環は請求項 19 と同意義) で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 5    21. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
22. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するトロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する医薬組成物。
23. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血液疾患の治療または予防剤。
- 10    24. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する血小板産生調節剤。
25. 血液疾患を治療するための医薬を製造するための請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物の使用。
- 15    26. 請求項 12～20 のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の血液疾患を治療する方法。



図 1

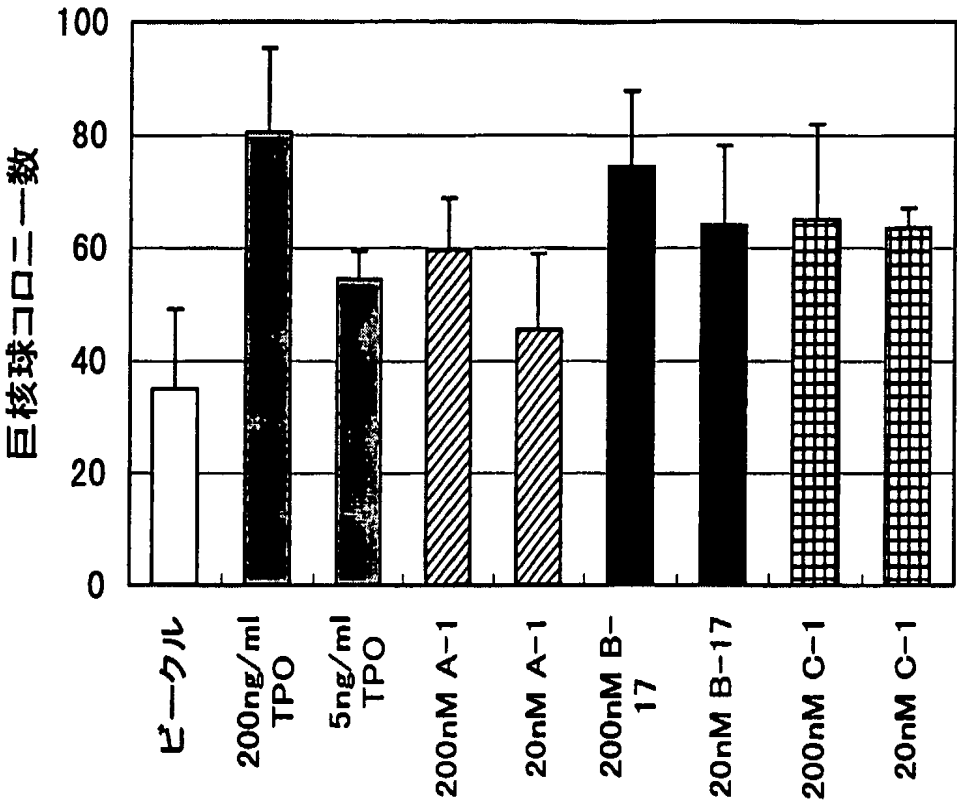


図 2

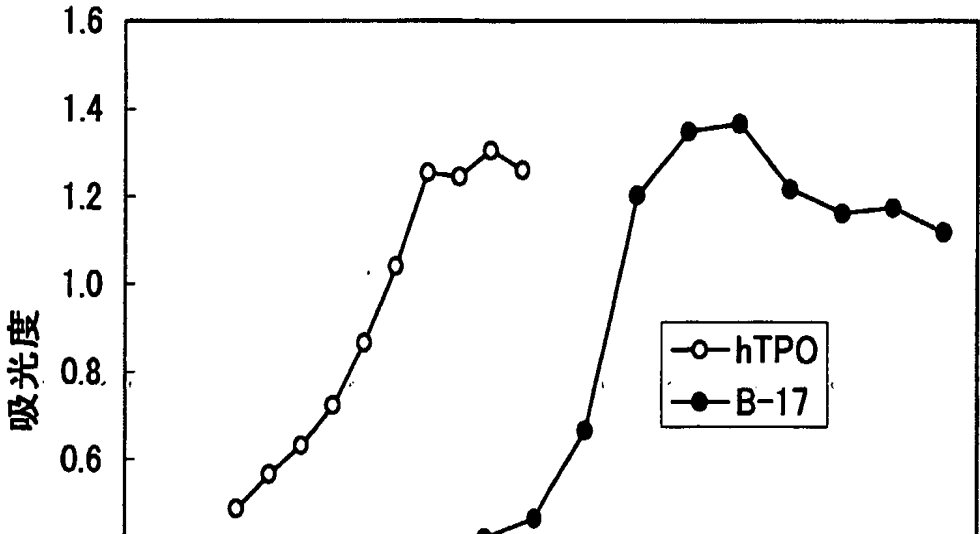




図3

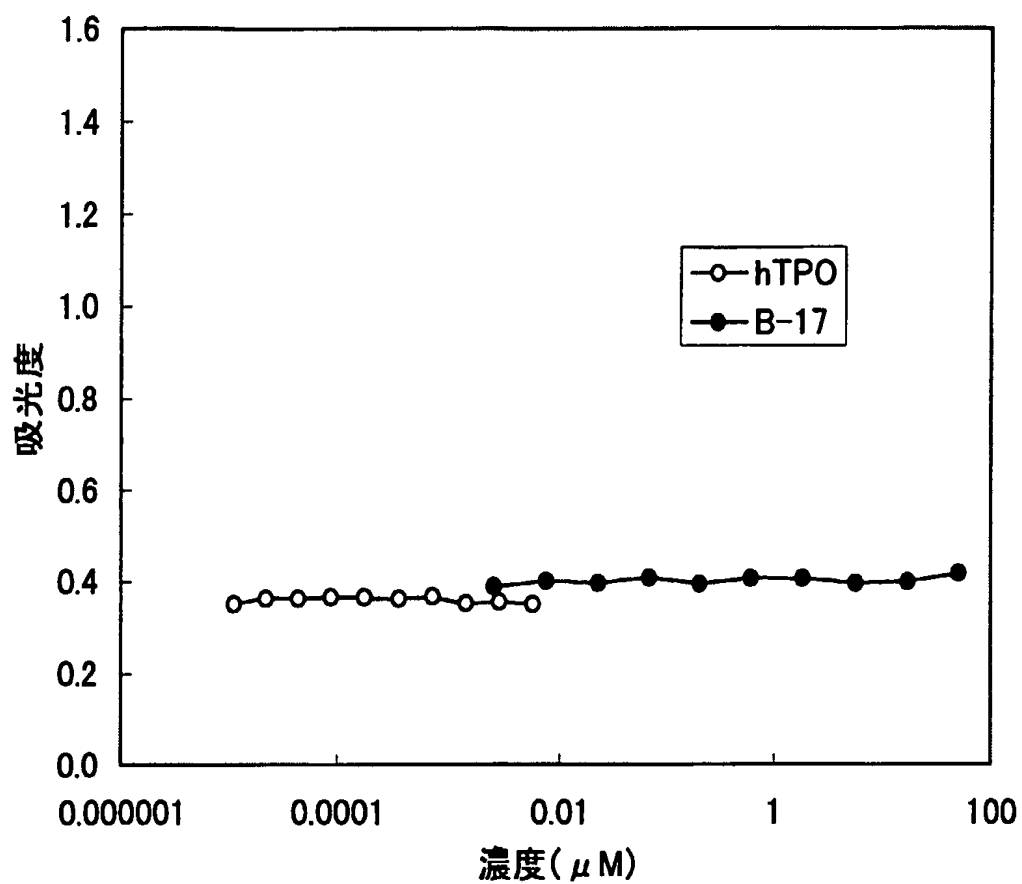
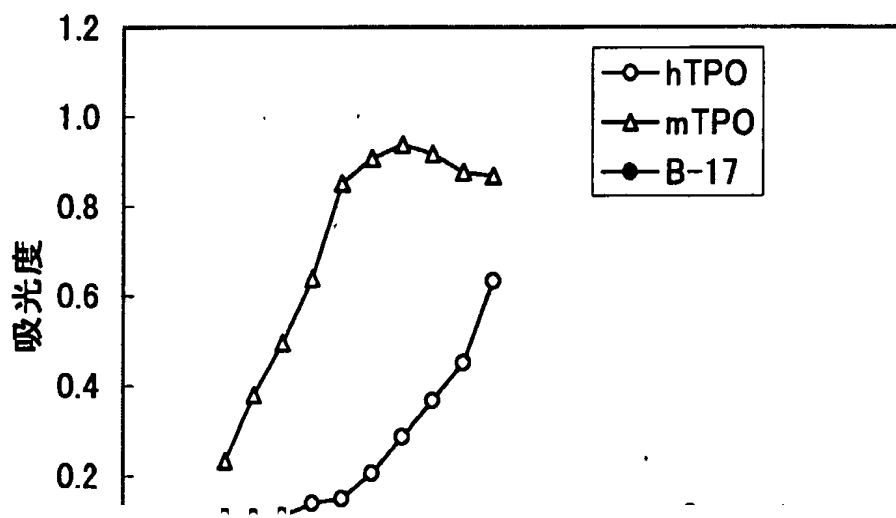


図4





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04,  
A61K31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725,  
A61P7/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D275/02, 277/34-277/60, 417/12, 417/14, 513/04,  
A61K31/425-31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725,  
A61P7/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN),  
BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 389699, A1 (PFIZER INC.), 03 October, 1990 (03.10.90), Claims; example	1-8, 10, 12-23, 25
A	& WO, 89/08652, A & AU, 8931077, A & DK, 8901087, A & PT, 89922, A & JP, 1-299289, A & ZA, 9004413, A & FI, 9004413, A & NO, 9003863, A & IL, 89481, A & US, 5330998, A	9, 24
X	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims; example	1-8, 10, 12, 13, 15-18, 21-23, 25
A	& AU, 9722313, A	9, 14, 19, 20, 24
X	EP, 848004, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 17 June, 1998 (17.06.98), Claims; example	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25
A	& WO, 97/05135, A1 & AU, 9665308, A & CN, 1197458, A & BR, 9609744, A	2, 8-10, 13, 14, 19, 20, 23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
04 October, 2000 (04.10.00)

Date of mailing of the international search report  
17 October, 2000 (17.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& US, 5955616, A & MX, 9800804, A & KR, 99036041, A	
X	WO, 98/33797, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 August, 1998 (06.08.98),	1,2,4-7,12, 15-18,21,22,25
A	Claims; example & AU, 9855775, A & NO, 9903706, A & EP, 976748, A1 & BR, 9807132, A & CN, 1251587, A	3,8-10,13, 14,19,20,23
X	HULIN, B. et al. Novel Thiazolidine-2,4-diones as Potent Euglycemic Agents. J. Med. Chem. 25, 1992, 1853-1864	1,2,4-8,10, 12,15-18, 21-23,25
A		3,9,13,14, 19,20
X	JP, 7-173143, A (Wakamoto Pharmaceuticals Co., Ltd.), 11 July, 1995 (11.07.95),	1,4-8,10
A	Claims (Family: none)	2,3,9,12-23,25
X	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97),	1,4-6,8,10 2,3,7,9, 12-23,25
A	Claims (Family: none)	
X	JP, 4-99770, A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 31 March, 1992 (31.03.92),	1,5-8,10
A	Claims; example (Family: none)	2-4,9,12-23,25
X	EBISAWA, M. et al. NOVEL THIAZOLODINEDIONE DERIVATIVES WITH RETINOID SYNERGISTIC ACTIVITY. Biol. Pharm. Bull. 21(5), 1998, 547-549	1,4-8,10 2,3,9,12-23,25
A	JP, 11-1477, A (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.), 06 January, 1999 (06.01.99) (Family: none)	1-10,12-23,25
A	SUGIMOTO, H. et al., "Metabolic Changes of Prostaglandins in Diabetic Rats and Restoration by Insulin Therapy", Fukuoka Acta Med. 73(2), 1982, pp.76-83	1-10,12-23,25
A	EP, 837052, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 April, 1998 (22.04.98), Claims; Table 1a & WO, 97/00853, A1 & AU, 9661370, A & NO, 9705994, A & NZ, 310559, A & CN, 119315, A & BR, 9608498, A & KR, 99028261, A	1-23,25
PX	SENO, K. et al., "Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A <sub>2</sub> ", J. Med. Chem. 43(6), 2000, pp.1041-1044	1,2,4-7,12,15- 18,21,22,25



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04909

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11,26  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 11 and 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).
2. ☒ Claims Nos.: 1-10,12-25  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(see extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet

Concerning the inventions of claims 1 to 10 and 12 to 25, the chemical structure common to the compounds of the general formula (I) contained as the active ingredient is a moiety composed of ring A<sup>1</sup>, substituent methylene on the ring, and substituent Z<sup>1</sup> on the methylene.

As described above, ring A<sup>1</sup> is a determinant important to the common moiety. However, the description does not contain any specific disclosure on compounds wherein ring A<sup>1</sup> is 5-isothiazolyl, and it is non-obvious to a person skilled in the art that the ring structures defined as to A<sup>1</sup> have common pharmacological properties. Thus, the inventions are remarkably unclear in this respect, so that such compounds are not considered as being subject matters of this International Search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D277/34, 277/36, 277/46, 277/60, 275/02, 417/12, 417/14, 513/04,  
A61K31/426, 31/425, 31/427, 31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725,  
A61P7/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D275/02, 277/34-277/60, , 417/12, 417/14, 513/04,  
A61K31/425-31/429, 31/4439, 31/4709, 31/4725,  
A61P7/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN),  
BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 3 8 9 6 9 9, A 1 (PFIZER INC.), 3. 10月. 1990 (03. 10. 90), 特許請求の範囲, 実施例, & WO, 89/08652, A, & AU, 8931077, A, A & DK, 8901087, A, & PT, 89922, A, & JP, 1-299289, A, & ZA, 9004413, A, & FI, 9004413, A, & NO, 9003863, A, & IL, 89481, A, & US, 5330998, A	1-8, 10, 12-23, 25  9, 24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 10. 00

国際調査報告の発送日 17.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子 印

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97), 特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	1-8, 10, 12, 13, 15-18, 21-23, 25
A		9, 14, 19, 20, 24
X	EP, 848004, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 17. 6月. 1998 (17. 06. 98), 特許請求の範囲, 実施例, & WO, 97/05135, A1, & AU, 9665308, A, & CN, 1197458, A, & BR, 9609744, A, & US, 5955616, A, & MX, 9800804, A, & KR, 99036041, A	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25
A		2, 8-10, 13, 14, 19, 20, 23
X	WO, 98/33797, A1 (塩野義製薬株式会社), 6. 8月. 1998 (06. 08. 98), 特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9855775, A, & NO, 9903706, A, & EP, 976748, A1, & BR, 9807132, A & CN, 1251587, A	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25
A		3, 8-10, 13, 14, 19, 20, 23
X	HULIN, B. <i>et al.</i> Novel Thiazolidine-2,4-diones as Potent Euglycemic Agents. J. Med. Chem. 25, 1992, 1853-1864	1, 2, 4-8, 10, 12, 15-18, 21-23, 25
A		3, 9, 13, 14, 19, 20
X	JP, 7-173143, A (わかもと製薬株式会社), 11. 7月. 1995 (11. 07. 95), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 4-8, 10
A		2, 3, 9, 12-23, 25
X	JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社), 25. 11月. 1997 (25. 11. 97), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 4-6, 8, 10 2, 3, 7, 9, 12-23, 25
A		
X	JP, 4-99770, A (日清製粉株式会社), 31. 3月. 1992 (31. 03. 92), 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 5-8, 10 2-4, 9, 12-23, 25
A		
X	EBISAWA, M. <i>et al.</i> NOVEL THIAZOLODINEDIONE DERIVATIVES WITH RETINOID SYNERGISTIC ACTIVITY. Biol. Pharm. Bull. 21(5), 1998, 547-549	1, 4-8, 10 2, 3, 9, 12-23, 25
A		
A	JP, 11-1477, A (北陸製薬株式会社), 6. 1月. 1999 (06. 01. 99) (ファミリーなし)	1-10, 12-23, 25

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SUGIMOTO, H. <i>et al.</i> Metabolic Changes of Prostaglandins in Diabetic Rats and Restoration by Insulin Therapy. Fukuoka Acta Med. 73(2), 1982, 76-83	1-10, 12-23, 25
A	EP, 837052, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22. 4月. 1998 (22. 04. 98), 特許請求の範囲, Table 1a, & WO, 97/00853, A1, & AU, 9661370, A, & NO, 9705994, A, & NZ, 310559, A, & CN, 1193315, A, & BR, 9608498, A, & KR, 99028261, A	1-23, 25
PX	SENO, K. <i>et al.</i> Pyrrolidine Inhibitors of Human Cytosolic Phospholipase A <sub>2</sub> . J. Med. Chem. 43(6), 2000, 1041-1044	1, 2, 4-7, 12, 15-18, 21, 22, 25

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 1, 2 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 1 1 及び 2 6 に係る発明は人の身体の治療による処置方法である。  
(P C T 1 7 条(2) (a) (i)、P C T 規則39.1(iv))
2. ☒ 請求の範囲 1-10, 12-25 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
  
(別紙参照のこと)
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第 I 欄の 2. について)

請求の範囲 1 ないし 10 並びに 12 ないし 25 に係る発明では、有効成分である一般式 (I) で表される化合物について、その化学構造に共通な部分とは、環 A'、該環に置換するメチレン基、そして該基に置換する置換基 Z' の部分にあるものと認められる。

このように、環 A' の構造が共通な部分を決定する重要な要素であるにも関わらず、環 A' が 5-イソチアゾリル基であるものに関しては明細書では具体的に開示されておらず、また当業者にとって A' を構成しうる環構造が共通の薬理学的性質を有することが自明であるものとも認められないので、かかる部分について著しく不明確であり、国際調査の対象とすることができない。

